



1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
TUEBOR
CIRCUMSPICE



Digitized by Google



Original from
UNIVERSITY OF MICHIGAN

ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON H. AUSPITZ UND F. J. PICK

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

UNTER MITWIRKUNG VON

ALMKVIST-STOCKHOLM, AMICIS-NEAPEL, BETTMANN-HEIDELBERG, BLASCHKO-BERLIN, BOAS-KOPENHAGEN, BRÜCK-ALTONA, BRUHNS-BERLIN, BUSCHKE-BERLIN, CEDERCREUTZ-HELSINGFORS, CRONQUIST-MALMÖ, DELBANCO-HAMBURG, DOHI-TOKIO, EHLERS-KOPENHAGEN, FABRY-DORTMUND, FREUND-WIEN, FRIEBOES-ROSTOCK, GALEWSKY-DRESDEN, GROSZ-WIEN, GROUVEN-HALLE, HAMMER-STUTTGART, HARTTUNG-BUNZLAU, HAUCK-ERLANGEN, HELLER-BERLIN, HEUCK-MÜNCHEN, HOCHSINGER-WIEN, JANOVSKY-PRAG, JESIONEK-GIESSEN, JOSEPH-BERLIN, JULIUSBERG-BRAUNSCHWEIG, KLOTZ-NEW YORK, KRZYSZTALOWICZ-KRAKAU, KUZNITZKY-BRESLAU, KYRLE-WIEN, LEDERMANN-BERLIN, LEWANDOWSKY-BASEL, LINSER-TÜBINGEN, LIPSCHÜTZ-WIEN, LUITHLEN-WIEN, LUKASIEWICZ-LEMBERG, MAJOCCHI-BOLOGNA, MATZENAUER-GRAZ, MAZZA-PISA, MEIROWSKY-KÖLN, MERK-INNSBRUCK, NOBL-WIEN, OPPENHEIM-WIEN, PHILIPPSON-PALERMO, PINKUS-BERLIN, REENSTIERNA-STOCKHOLM, REYN-KOPENHAGEN, RIECKE-GÖTTINGEN, ROSENTHAL-BERLIN, ROST-FREIBURG, RUSCH-WIEN, SCHERBER-WIEN, SCHÖNFELD-GREIFSWALD, SCHUMACHER II-AACHEN, SCHÜTZ-FRANKFURT A. M., SEIFERT-WÜRZBURG, SPIETHOFF-JENA, STERN-DÜSSELDORF, TÖRÖK-BUDAPEST, TOUTON-WIESBADEN, ULLMANN-WIEN, VÖRNER-LEIPZIG, VOLK-WIEN, VOLLMER-KREUZNACH, WAELSCH-PRAG, WECHSELMANN-BERLIN, WINKLER-LUZERN, WINTERNITZ-PRAG, v. ZEISSL-WIEN, ZINSSER-KÖLN

UND IN GEMEINSCHAFT MIT

ARNDT BERLIN, ARNING HAMBURG, BLOCH ZÜRICH, CZERNY BERLIN, EHRMANN WIEN, FINGER WIEN, HERXHEIMER FRANKFURT A. M., HOFFMANN BONN, KLINGMÜLLER KIEL, KREIBICH PRAG, v. NOORDEN FRANKFURT A. M., RIEHL WIEN, RILLE LEIPZIG, SCHOLTZ KÖNIGSBERG, VEIEL CANNSTATT, ZIELER WÜRZBURG, v. ZUMBUSCH MÜNCHEN

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND W. PICK-TEPLITZ-SCHÖNAU

138. BAND
MIT 18 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1922



VERHANDLUNGEN
DER
DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

ZWÖLFTER KONGRESS

GEHALTEN ZU HAMBURG, 17.—21. MAI 1921

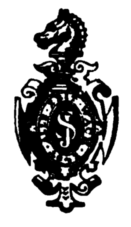
IM AUFTRAGE DER GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR DR. **ARNING**
GESCHÄFTSLEITER DES KONGRESSES

UND REDIGIERT VON

PROFESSOR DR. **DELBANCO** PRIVATDOZENT DR. **RITTER**
PROFESSOR DR. **BRUCK**
SEKRETÄREN DES KONGRESSES



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1922

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON **H. AUSPITZ** UND **F. J. PICK**

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

UNTER MITWIRKUNG VON

ALMKVIST-STOCKHOLM, **AMICIS**-NEAPEL, **BETTMANN**-HEIDELBERG, **BLASCHKO**-BERLIN, **BOAS**-KOPENHAGEN, **BRUCK**-ALTONA, **BRUHNS**-BERLIN, **BUSCHKE**-BERLIN, **CEDERCREUTZ**-HELSINGFORS, **CRONQUIST**-MALMÖ, **DELBANCO**-HAMBURG, **DOHI**-TOKIO, **EHLERS**-KOPENHAGEN, **FABRY**-DORTMUND, **FREUND**-WIEN, **FRIEBOES**-ROSTOCK, **GALEWSKY**-DRESDEN, **GROSZ**-WIEN, **GROUVEN**-HALLE, **HAMMER**-STUTTGART, **HARTTUNG**-BUNZLAU, **HAUCK**-ERLANGEN, **HELLER**-BERLIN, **HEUCK**-MÜNCHEN, **HOCHSINGER**-WIEN, **JANOVSKY**-PRAG, **JESIONEK**-GIESSEN, **JOSEPH**-BERLIN, **JULIUSBERG**-BRAUNSCHWEIG, **KLOTZ**-NEW YORK, **KRZYSZTALOWICZ**-WARSCHAU, **KUZNITZKY**-BRESLAU, **KYRLE**-WIEN, **LEDERMANN**-BERLIN, **LEWANDOWSKY**-BASEL, **LINSER**-TÜBINGEN, **LIPSCHÜTZ**-WIEN, **LUITHLEN**-WIEN, **LUKASIEWICZ**-LEMBERG, **MAJOCCHI**-BOLOGNA, **MATZENAUER**-GRAZ, **MAZZA**-PISA, **MEIROWSKY**-KÖLN, **MERK**-INNSBRUCK, **NOBL**-WIEN, **OPPENHEIM**-WIEN, **PHILIPPSON**-PALERMO, **PINKUS**-BERLIN, **REENSTIERNA**-STOCKHOLM, **REYN**-KOPENHAGEN, **RIECKE**-GÖTTINGEN, **ROSENTHAL**-BERLIN, **ROST**-FREIBURG, **RUSCH**-WIEN, **SCHERBER**-WIEN, **SCHÖNFELD**-GREIFSWALD, **SCHUMACHER II**-AACHEN, **SCHÜTZ**-FRANKFURT A. M., **SEIFERT**-WÜRZBURG, **SPIETHOFF**-JENA, **STERN**-DÜSSELDORF, **TÖRÖK**-BUDAPEST, **TOUTON**-WIESBADEN, **ULLMANN**-WIEN, **VÖRNER**-LEIPZIG, **VOLK**-WIEN, **VOLLMER**-KREUZNACH, **WAELSCH**-PRAG, **WECHSELMANN**-BERLIN, **WINKLER**-LUZERN, **WINTERNITZ**-PRAG, **v. ZEISSL**-WIEN, **ZINSSER**-KÖLN

UND IN GEMEINSCHAFT MIT

ARNDT BERLIN, **ARNING** HAMBURG, **BLOCH** ZÜRICH, **CZERNY** BERLIN, **EHRMANN** WIEN, **FINGER** WIEN, **HERXHEIMER** FRANKFURT A. M.

HOFFMANN BONN, **KLINGMÜLLER** KIEL, **KREIBICH** PRAG, **v. NOORDEN** FRANKFURT A. M., **RIEHL** WIEN, **RILLE** LEIPZIG

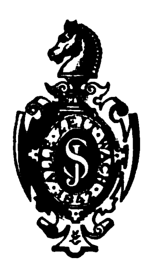
SCHOLTZ KÖNIGSBERG, **VEIEL** CANNSTATT, **ZIELER** WÜRZBURG, **v. ZUMBUSCH** MÜNCHEN

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

138. BAND,
KONGRESSBERICHT

MIT 17 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 15. APRIL 1922)



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1922



Das **„Archiv für Dermatologie und Syphilis"**
erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren 3 einen Band von etwa 30—40 Druckbogen bilden. Jeder Verfasser erhält auf Bestellung bis 100 Sonderabdrucke seiner Arbeit, falls diese $1^1/_2$ Druckbogen nicht übersteigt, unentgeltlich, die weiteren gegen Berechnung.

Manuskriptsendungen wolle man richten an:

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Jadassohn, Breslau, Leerbeutelstraße 1,

oder an

Herrn Privatdozent Dr. W. Pick, Teplitz-Schönau, Bahnhofstraße 27.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24
Fernsprecher: Amt Kurfürst 6050—6053. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin
Reichsbank-Giro-Konto und Deutsche Bank, Berlin, Dep.-Kasse C
Postscheck-Konten: für Bezug von Zeitschriften und einzelnen Heften: Berlin Nr. 20120 Julius Springer, Bezugsabteilung für Zeitschriften;
für Anzeigen, Beilagen und Bücherbezug: Berlin Nr. 118935 Julius Springer.



Inhaltsverzeichnis.

Sitzungsberichte.

Erste Sitzung. Montag, den 16. Mai, vormittags 9 Uhr, im Universitätsgebäude.

Sitzung am 16. Mai 1921, nachmittags 3 Uhr.

Diskussion zu „Syphilis und Liquor".



Zweite Sitzung. Dienstag, den 17. Mai 1921, vormittags 9 Uhr, im Universitätsgebäude.

Montag, den 16., und Dienstag, den 17. Mai 1921, nachmittags 3 Uhr, im Universitätsgebäude.



Vorträge über Gonorrhöe und Ulcus molle.







Dritte Sitzung. Mittwoch, den 18. Mai 1921, vormittags 9 Uhr, in der Dermatolog. Universitätsklinik des Allgem. Krankenhauses St. Georg.

Demonstrationen im Krankenhause St. Georg.





Sitzung im Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten am 19. Mai 1921.



Sitzungsberichte.



Erste Sitzung.

Montag, den 16. Mai, vormittags 9 Uhr im Universitätsgebäude.

Herr **Geh. Hofrat Veiel:**

Hochansehnliche Versammlung,
meine Damen und Herren!

Im Namen des Ausschusses der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft heiße ich Sie in der alten Hansestadt Hamburg, welche jetzt ihrem Handelsweltruf durch Angliederung der Universität auch noch den Lorbeer der Wissenschaft hinzufügt, herzlich willkommen, an dem Orte, stets bekannt durch hervorragende Ärzte, an dem der Dermatologe Engel-Reimers früher gewirkt hat und jetzt noch Arning und Unna und viele jüngere bedeutende Kollegen tätig sind. Daß ich einen so hervorragenden Forscher wie Unna heute zum ersten Male in unserer Mitte begrüßen kann, ist mir eine besondere Freude.

Schwerste Zeiten liegen hinter uns seit dem schönen, erfolgreichen Kongresse in Wien (1913) unter Riehls und Fingers Leitung. Schwer liegt's und dunkel auf der deutschen Erde. Tief ist das deutsche Volk gesunken und zerrissen. Die sonst so scharfen und gefürchteten Waffen, mit denen es so lange erfolgreich einer ganzen Welt von Feinden trotzte, sind ihm entwunden. Wehrlos sind wir unseren Feinden überantwortet. Nicht aber binden können sie den deutschen Geist, der herrscht, soweit die deutsche Zunge klingt. Mit den Waffen des Geistes wollen wir streiten und zu diesem Zweck sind wir heute hier zusammengekommen.

Die 51 Mitglieder der D.D.G., welche an Pfingsten 1889, vor 32 Jahren, in Prag die D.D.G. gegründet haben, sind auf ein kleines Häuflein von 14 zusammengeschmolzen. Aber eine reiche Saat von jungen Dermatologen ist an ihre Stelle getreten, wie wir heute an der Zahl der hier Versammelten sehen. Auch unter ihren Ausschußmitgliedern hat der Tod schwere Lücken gerissen. In erster Linie erinnere ich Sie an unseren unvergeßlichen Ehrenpräsidenten, Generalsekretär Albert Neisser, der mit J. F. Pick in Prag und Lipp in Graz der intellektuelle Urheber unserer Gesellschaft war, dessen organisatorischem Talent die seit-



herigen Erfolge unserer Zusammenkünfte größtenteils zu verdanken waren. Ihm folgte leider auch unser stellvertretender Generalsekretär Edmund Lesser in Berlin, den wir alle als Mann der Wissenschaft und als liebenswürdigsten Fachkollegen auf den Kongressen, speziell den in Leipzig und Berlin, schätzen lernten.

Zu besonderem Dank sind wir dem Kollegen Jadassohn verpflichtet, daß er in die so entstandene doppelte Lücke im Generalsekretariat eingetreten ist und die schwere Bürde auf Wunsch des Ausschusses der D.D.G. übernommen hat.

Unser Nestor Doutrelepont, der Hauptvorkämpfer für die Anerkennung der Dermatologie als Fachwissenschaft auf den Universitäten, mit seiner rührigen, scharfen Kritik wird uns auch sehr fehlen. Auch Wolff in Straßburg, der seinerzeit den Kongreß dort leitete und Havas in Pest sind nicht mehr unter den Lebenden. Von Petersen fehlen uns alle sicheren Nachrichten. Aber sind auch die Kollegen nicht mehr unter uns, so werden wir sie doch bei unseren jetzigen Verhandlungen an ihren Früchten, die sie bei ihren Schülern ausgesät haben, wiedererkennen.

Von Mitgliedern sind in den 8 Jahren gestorben die folgenden:

Becker, Ferdinand, Frankfurt a. M., Goethestr. 4/8.
Bloch, Karl, Leipzig, Blücherstr. 21.
Dade, Charles, New York.
Doutrelepont, J., Geh.-Rat, Bonn.
Dubois-Havenith, Primärarzt, Brüssel.
Dubois-Havenith, Paul, Brüssel.
Eichhoff, P. J., Geh. San.-Rat, Elberfeld.
Havas, Budapest.
Haslund, P., Privatdozent, Kopenhagen.
Heidingsfeld, Cincinnati.
Hildebrand, Richard, Frankfurt a. M.
John, Leipzig, Thomasgasse.
Jungmann, Alfred, Primärarzt, Wien.
Jakobi, Freiburg.
Köbner, A., Berlin.
Lanz, Alfred, Prof., Moskau.
Lasch, Breslau.
Lesser, Geh.-Rat, Berlin.
Leupolt, Paul, Gleiwitz.
Mankiewicz, Otto, Berlin.
Marschalko, von, Prof., Klausenburg.
Matterstock, W. K., Prof., Würzburg.
Müller, Max, Baden-Baden.



Münchheimer, Felix, Wiesbaden.
Murtry, Mc. Wood, New York.
Neisser, Albert, Breslau.
Nothen, Heinrich, Köln.
Petersen, von, Exzellenz, Petersburg.
Reichel, Nürnberg.
Reiß, W., Krakau.
Salzmann, Max, Breslau.
Spietschka, Prof., Brünn.
Schramek, Max, Wien.
Steinschneider, Franzensbad.
Wachenfels, Alex, Oberhausen.
Weidenfeld, Stefan, Prof., Wien.
Welander, Ed., Prof., Stockholm.
Wolff, A., Prof., Straßburg.
Wolters, M., Prof., Rostock.
Wossidlo, H. R., Prof., Berlin.
Zeisler, Josef, Prof., Chicago.

Ich bitte Sie, zu Ehren der Dahingeschiedenen sich von Ihren Sitzen zu erheben.

Als Ehrengäste haben wir heute in unserer Mitte folgende zu begrüßen:

Dr. Petersen, Vertreter der Regierung.
Se. Magn. Bürgermeister Dr. v. Melle, Ehrenrektor d. Universität.
Prof. Thilenius, Rektor.
Prof. Nocht, Dekan der Med. Fakultät, zugleich Vertreter des Präsidenten des Gesundheitsamtes Hamburg.
Med.-Rat Schröder, Altona, Vorsitzender der Gesundheitsbehörde Altona.
Prof. Brauer, Direktor, Krankenhaus Eppendorf.
Prof. Deneke, Direktor, Krankenhaus St. Georg.
Prof. Rumpel, Direktor, Krankenhaus Barmbeck.
Prof. Jenkel, Direktor, Krankenhaus Altona.
Prof. Korach, Vertreter der Direktoren der Privatkrankenhäuser.
Prof. Lichtwitz, Altona.
Prof. Weygandt, Direktor der Anstalt Friedrichsberg.
Prof. Neuberger, Direktor der Anstalt Langenborn.
Prof. Dunbar, Direktor des Hygienischen Instituts.
Geh.-Rat Prof. Kümmell, Vorsitzenden des Ärztlichen Vereins.
Prof. Simmonds, 2. Vorsitzenden des Ärztlichen Vereins.
Dr. Marr, Redakteur der Hamburger Ärztekorrespondenz.

Der Krieg, der uns allen so sehr viel Jammer und Not gebracht hat und uns wohl für lange Zeit den Besuch internationaler Kongresse vergällt hat, war aber doch für die Stellung unseres Fachs in der medizinischen Wissenschaft von größtem Nutzen. Die Bedeutung der Dermatologie und Syphilidologie für das ganze Volkswohl wurde von allen Seiten anerkannt. Ihre prinzipielle Gleichstellung mit den übrigen Spezialfächern der Medizin auf den Universitäten und in den Krankenhäusern der großen Städte ist erkämpft. Die Professoren unserer Fachwissenschaft nehmen fast auf allen Universitäten eine vollwertige Stellung ein. Neue Kliniken und Polikliniken sind entstanden. Unser aufrichtiger Dank gebührt den Behörden, die dies ausgeführt haben. Wir fügen aber an dieselben die Bitte hinzu, nicht zu ruhen, ehe auf allen deutschen Universitäten Ordinariate für Dermatologie, mit entsprechenden Kliniken, Polikliniken und entsprechenden Lehrmitteln ausgestattet, eingerichtet sind.

Nun kurz noch eine Bitte. Unser Geschäftsleiter, Kollege Arning, hat die unter den jetzigen Verhältnissen ganz besonders schwere Last der Vorbereitung dieses Kongresses auf sich genommen. Lassen Sie uns ihm dadurch danken, daß wir ihn zum Präsidenten dieses Kongresses ernennen und ihm wünschen, daß der Kongreß sich würdig seinen Vorgängern angliedern möge! Ich bitte ihn, den Stuhl des Präsidenten einzunehmen.

An diese Worte des Präsidenten schlossen sich kurze Ansprachen des Vertreters des Hamburgischen Unterrichtswesens, Senator Dr. Petersen, des Rektors der Universität, Professor Dr. Thilenius und des Dekans der Medizinischen Fakultät, Professor Dr. Nocht.

Dann übernahm Professor Dr. Arning den Vorsitz, dankte zunächst für die große Ehrung, die ihm dadurch geworden sei, daß ihn die Versammlung zum Leiter des Kongresses ernannt habe, dankte dann den Hamburgischen Unterrichts- und Universitätsbehörden für die Bereitwilligkeit, mit der sie von Anfang an die Veranstaltung unterstützen halfen, der Direktion der Hamburg-Amerika-Linie für die Einladung zu einer Elbfahrt am Nachmittage des 3. Kongreßtages und den Mitgliedern des Hamburger Lokalkomitees, das sich seit einem halben Jahre den schwierigen (durch die Wohnungsverhältnisse usw.) Vorbereitungen zum Kongresse gewidmet hätte. Auch dankte er der Ufa-Film-Gesellschaft Berlin für die Bereitwilligkeit, mit der sie die Vorführung verschiedener medizinischer Anschauungsfilme für den Abend des 2. Tages versprochen habe und endlich dem Leiter des Hamburgischen Institutes für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Professor Dr. Nocht und seinen Mitarbeitern für die große Freude, die

sie den Kongreßmitgliedern dadurch machen wollten, daß sie am 4. Kongreßtage im Tropeninstitut Vorführungen tropischer Hautkrankheiten und ihrer Erreger bringen würden.

Dann äußerte sich der Vortr. über die vorher im Programm angezeigte und von vielen Seiten beanstandete Dreiteilung des Kongresses, so daß nur die Referatvorträge in pleno gehalten werden sollten, dagegen die noch etwa die Zahl 100 erreichenden übrigen angemeldeten Redner in 3 Gruppen geteilt zu Worte kommen sollten. Eine Bewältigung des übergroßen Materials würde sonst schlechterdings nicht möglich sein. Da die Verhältnisse des Hamburger Universitätsgebäudes gestatteten, drei große aneinandergrenzende Hörsäle zu benutzen, so würde die Möglichkeit vorhanden sein, von einem der Säle in den anderen zu gehen bei einem besonderes Interesse bietenden Thema im Nachbarsaal. Immerhin sei sich das Lokalkomitee darüber klar, daß dieser Schritt nur ein Notbehelf und Ausnahmezustand sei, der sich durch die Anhäufung des Materials durch die langen kongreßlosen Jahre herausgestellt habe. Er solle keineswegs vorbildlich für weitere Kongresse sein. Übrigens sei auf einzelnen internationalen Kongressen vor dem Kriege schon in ähnlicher Weise verfahren worden.

Der 3. Kongreßtag würde auf der Universitätsklinik im Krankenhause St. Georg abgehalten werden und diene wesentlich der Demonstration und Besprechung von Fällen. Außerdem seien ausgesuchte Moulagen, Autochromdiapositive, eine Auswahl seltener mikroskopischer Präparate und Zeichnungen aus der Sammlung der psychiatrischen Universitätsklinik Friedrichsberg (Professor Weygandt) und aus dem Material der Hautklinik Göttingen (Professor Riecke) ausgestellt. Bei den erschwerten Verbindungen sei es verständlich, daß nicht, wie bei sonstigen Kongressen auch viele auswärtige Fälle zur Demonstration kommen würden, doch seien immerhin auch einzelne Patienten aus anderen deutschen Zentren angemeldet worden und das Hamburg-Altonaer Material würde genügende Demonstrationsobjekte bringen.

Eine durch die Zeit bedingte Neuerung sei auch die, daß man versuchen wolle, durch gemeinsame Mahlzeiten zu einem Einheitspreis, die während der Kongreßpausen in einem dem Sitzungsraum nahegelegenen Gesellschaftshause (dem Curiohause) eingenommen werden sollten, die Kongreßmitglieder zusammenzuhalten.

Es würde dadurch gleichzeitig Gelegenheit geboten werden, die reichlich beschickte und übersichtlich aufgestellte Ausstellung von für unsere Disziplin nötigen Instrumenten, pharmazeutischen Präparaten, Röntgeneinrichtungen und Literatur in Ruhe zu besichtigen.

Arning drückte den Ausstellern bei dieser Gelegenheit seinen Dank für die gute Beschickung der Ausstellung aus; vor allem auch der Firma Beiersdorf, die außerdem noch das Abzeichen für die Kongreßmitglieder

gestiftet habe. Hierbei sei eine Idee des verstorbenen Lassar, des so tüchtigen Organisators, wieder aufgefrischt worden, insofern, als auf diesem Abzeichen jedes Kongreßmitglied seinen Namen zur Schau trage, ein Hilfsmittel, das nach den langen Jahren, wo man sich nicht gesehen, wohl vielen willkommen sein dürfe.

1. Herr **Nonne.**

Meine sehr geehrten Herren!

Wenn ich heute vor Ihnen über das Thema „Syphilis und Liquor spinalis" zu sprechen die Ehre habe, so fasse ich die Tatsache ins Auge, daß ich vor Syphilidologen und nicht vor Neurologen spreche; daraus ergibt sich für meine Darstellung und für das, was ich zu sagen und was ich nicht zu sagen habe, ein besonderer Standpunkt: Die anwesenden Neurologen werden vieles vermissen, und noch mehr wird ihnen längst Bekanntes sein. Es ist aber meine Aufgabe, den Syphilidologen zu sagen, wo sich die Neurologen mit ihrem Spezialgebiet berühren.

Das Verhalten des Liquor spinalis bei luetisch Infizierten wurde zuerst beforscht von Neurologen: Die Franzosen Sicard, Ravaut, Nageotte und Vidal studierten es zuerst bei Tabikern, in Deutschland zuerst Erb und Schoenborn und Siemerling. Die schnell fortschreitenden Erfahrungen machten es immer klarer, daß Neurologen und Syphilidologen zusammenarbeiten mußten, um zu klarer Einsicht über die Ausdeutung der pathologischen Veränderungen des Liquor spinalis zu kommen. Nur die Verfolgung der Entwicklung dieser Veränderungen von der primären Infektion an bis zur voll entwickelten Nervenkrankheit konnte diese Erkenntnis bringen. Der Wunsch nach Arbeitsgemeinschaft ist nicht ungehört geblieben, und heute arbeiten die Syphilidologen mit gleichem Eifer auf diesem Gebiet wie die Neurologen und Psychiater. Ich brauche hier nur an die aus allerjüngster Zeit stammenden zusammenfassenden Arbeiten von Gennerich und von Schoenfeld zu erinnern, sowie an die neueste Arbeit von Fleischmann, die unter Arnings und meiner Patenschaft entstanden ist. Was seit 1901, dem Geburtsjahr der Liquordiagnostik, gefunden worden ist, sieht man am besten in den das bis heute Bekannte zusammenfassenden Kompendien von Kafka und von Eskuchen.

Wir untersuchen auf dem Gebiet der Lues als Praktiker heute den Druck, die Zellzahl und die Zellarten, die Globuline, die Wassermannreaktion, die Kolloidreaktion, unter Umständen auch die Hämolysinreaktion; andere theoretisch interessante, aber zur Zeit praktisch noch nicht ins Gewicht fallende Reaktionen erwähne ich nicht.

Was ich Ihnen im folgenden sagen werde, beruht im wesentlichen auf meinen eigenen Erfahrungen, Erfahrungen, die ich seit 15 Jahren



gesammelt und unzählig oft selbst kontrolliert und durch meine vielen Schüler habe kontrollieren lassen. Mein Material setzt sich zusammen aus einem großen Krankenhausmaterial und einem fast ebensogroßen Material der Privatpraxis, aus einem Material, das sich aus allen Ständen, allen Altersstufen, allen Berufsarten und aus den verschiedensten Ländern rekrutiert; es gibt somit die Gewähr, daß die Schlüsse keine durch die zufällige Art des Materials bedingten sind. Die eingehenden Krankengeschichten sind offenkundiges, zur Einsicht zur Verfügung stehendes Material. Auf ausführliche Literatur- und Autorenzitate verzichte ich, weil der Raum das nicht gestattet in einem engen Referat, und weil sich die Literatur ausführlich findet in meiner 4. Auflage von „Syphilis und Nervensystem" und in Fleischmanns jüngst erschienener Arbeit. Im voraus sei gesagt, daß alle zu besprechenden Reaktionen im Liquor nicht syphilitisch infiziert gewesener, nervengesunder Individuen fehlen; das habe ich ungezählt oft festgestellt und in den letzten Wochen an 12 noch einmal ad hoc untersuchten Fällen bestätigt gefunden.

Der Druck des Liquor spinalis beträgt normaliter 60—100—120 mm H_2O, im pathologischen Zustande am häufigsten 150—200—300 mm H_2O, der Druck kann in pathologischen Fällen auf 800, ja sogar auf 900 mm H_2O steigen. Der Einfluß von Pressen, wie beim Schreien, bei Krämpfen, bei Abwehrbewegungen usw. muß selbstverständlich ausgeschlossen werden. Die Atmungsschwankung beträgt bis 20 mm, die herzpulsatorische Schwankung bis ca. 3 mm H_2O. Wichtig ist die Feststellung, die neuerdings wieder von Fleischmann bestätigt wurde, daß eine Druckerhöhung des Liquors ein wichtiges prämonitorisches Zeichen einer Mitbeteiligung der Meningen an der Lues sein kann; denn es zeigte sich, daß eine Druckerhöhung schon vor dem Auftreten von Lymphocytose vorhanden sein kann. Bei der Tabes, der Paralyse, den verschiedenen Formen der Lues cerebrospinalis ist der Druck meistens an der Grenze der Norm, nicht selten ist er erhöht, stark erhöht aber nur recht selten. Ebenso ist es bei der Lues cerebrospinalis; nur bei den akuten Formen der syphilitischen Cerebrospinalmeningitis, die klinisch akuten infektiösen Meningitiden anderen Herkommens sehr ähnlich sehen können, ist der Druck meistens stark erhöht. Alles in allem ist der diagnostische Wert der Druckerhöhung bei den organischen syphilogenen Nervenkrankheiten kein hoher.

Die Lymphocytose ist ein fast ausnahmsloser Bestandteil der Symptomatologie der syphilogenen organischen Nervenkrankheiten. Schon 1906 sagte Schoenborn: „Die Zellvermehrung im Liquor bei Tabes und Paralyse ist ein fast konstantes und ein Frühsymptom, es stellt eines der wichtigsten Hilfsmittel der Früherkennung dieser Erkrankungen dar, dessen Prüfung in keinem Falle, wo Verdacht auf



Tabes oder Paralyse vorliegt, versäumt werden sollte." Das hat sich seither vieltausendfach bestätigt, seitdem Erb 1907 in Baden-Baden an der Hand mehrerer instruktiver, durch längere Zeit beobachteter Fälle diesen Ausspruch erhärten konnte. Als die Zellzahl, die noch als normal betrachtet werden kann, sah ich früher 4—10 Zellen an. Gennerich gibt als Grenzzahl noch ca. 10 Zellen an, Holzmann gestattet nur 4 Zellen, ebenso Schoenfeld, und die Franzosen noch weniger. Wichtig ist es zu wissen, daß eine Vermehrung der Lymphocyten auch ohne spezifische Erkrankung auftreten kann, wenn die Punktion mehrere Male nacheinander, in einem kürzeren Abstand als von 10 Tagen, wiederholt wird.

Wie verhält sich die Lymphocytose bei der Tabes, der Paralyse und der Lues cerebrospinalis?

Meine Herren, die Neurologen kennen sehr verschiedene Formen von Tabes; sie kann in ihrer klinischen Erscheinung chamäleonartig wechseln. In den Kliniken, in denen nicht ein sehr reichhaltiges Material zur Verfügung steht, sehen die Studenten und die jungen Ärzte nur oder fast nur die Vollfälle, d. h. Fälle, in denen neben Areflexie, Hypotonie, Ataxie, charakteristische Sensibilitätsstörungen und Pupillenanomalien, Blasen-Mastdarmstörungen und Impotenz die ganze Schwere des Rückenmarksleidens aufrollen, daneben gibt es aber glücklicherweise viel häufiger Fälle, in denen nur einzelne Symptome da sind. Ich will nur eine Anzahl von Symptomenbildern anführen, unter denen die Tabes in die Erscheinung treten kann:

1. Lancinierende Schmerzen, Areflexie, reflektorische Pupillenstarre,
2. Blasenschwäche, Areflexie, Gürtelgefühl,
3. Pupillenstarre und Rumpfanästhesie,
4. Pupillenstarre und Fehlen der Achillesreflexe,
5. Sehnervenatrophie, Areflexie oder Gürtelgefühl mit entsprechender Hypästhesie, Analgesie,
6. Sehnervenatrophie, lancinierende Schmerzen, Impotenz,
7. gastrische Krisen mit Rumpfanästhesie,
8. Gelenkerkrankungen, Analgesie, Areflexie oder Pupillenstarre,
9. Stimmbandlähmung mit oder ohne Hustenanfälle, Areflexie oder Pupillenstarre,
10. spontaner Ausfall der Zähne mit Gefühlsstörung im Trigeminusgebiet, Fehlen der Patellar- oder der Achillesreflexe, Blasenstörung,
11. Augenmuskellähmungen, Gürtelgefühl, Analgesie,
12. Sehnervenatrophie und Rumpfanästhesie.

Das sind nur einige wenige Kombinationen, die nur als kurze Illustration des Ihnen eben gesagten dienen sollen und die Ihnen zeigen sollen, wie kaleidoskopartig die Gruppierung der Symptome der Tabes dorsalis wechseln kann, sowie daß die Diagnose der Tabes nicht immer



so ganz einfach ist bzw. neurologische Erfahrungen voraussetzt. Diese kurze Zusammenstellung soll Ihnen auch erklären, daß wir die Tabes heute so sehr viel häufiger diagnostizieren — und mit Recht diagnostizieren — als in den Zeiten von Duchenne de Boulogne und in der Jugendzeit von Erb und von Carl Westphal. Es kommt hinzu, daß viele Fälle stationär oder äußerst langsam progredient sind, daß in anderen Fällen wieder der Verlauf ein rapider ist. Ich sah Fälle in wenigen Monaten, ja einigen Wochen vom 1. Beginn bis zur ataktischen Paraplegie mit schweren Blasenlähmungen und Decubitus ablaufen. Aber in der Erscheinungen Flucht gibt es ein Gemeinsames: die Lymphocytose. Sie kann bei allen Formen, den imperfekten, frustranen und stationären Formen vorkommen, ebenso wie bei den vollentwickelten und mehr oder weniger schnell progredienten Fällen. Sie kann aber auch bei allen Formen einmal fehlen. Aber das dürfen wir sagen: bei den stationären Fällen ist die Lymphocytose im allgemeinen gering und bei den progredienten Formen im allgemeinen stark. Ich sage im allgemeinen; denn Ausnahmen kommen nicht gerade selten vor. Man kann sagen: Zeigt ein Fall, der bisher stationär war, keine oder eine sehr geringe Lymphocytose, so dürfen wir auf weiteres Stationärbleiben hoffen, wenn wir nicht durch ungeschickte robuste Therapie der Natur ins Handwerk pfuschen; das beweisen vor allem auch die häufigen Fälle von isolierter reflektorischer Pupillenstarre, dies sind früh stationär gewordene Fälle von Tabes dorsalis, eine Auffassung, die Möbius vor langen Jahren unter vielseitigem Widerspruch aufstellte und die sich seit der Ära der Liquordiagnostik als richtig erwiesen hat. Umgekehrt beweist eine stärkere Lymphocytose nicht, daß der Fall progredient sein muß. Das kann ich an der Hand zahlreicher eigener Erfahrungen mit Sicherheit behaupten.

Von der Paralyse gilt im Prinzip dasselbe. Auch das Bild der Paralyse ist in den letzten zwei Jahrzehnten ein unendlich viel reichhaltigeres geworden als die Älteren von uns es als Studenten oder als Assistenten in den Kliniken sahen. Wir wissen, daß es Paralysen gibt, die unter schubweisen apoplektiformen Attacken verlaufen, die ausgesprochene vorübergehende oder auch bleibende Herdsymptome zeigen; Fälle, die ohne jemals ein ausgesprochenes depressives oder expansives Stadium zu produzieren, unter dem Bilde eines einfachen, langsam progressiven Schwachsinnes ablaufen, Fälle, die ausgesprochen katatone Züge aufweisen, solche, die unter dem psychischen Syndrom der Korsakow Psychose auftreten, die sich unter dem Bilde eines chronischen Deliriums analog dem Alkoholdelir oder der Alkoholhallucinose präsentieren, Fälle, bei denen die Besonnenheit lange Jahre erhalten bleiben kann Wir wissen heute, daß jedes der früher für durchaus erforderlich gehaltenen Symptome fehlen kann, als da sind: Pupillenstarre, Sprach-



störung oder Paresen der Sprechmuskulatur, Veränderung der Sehnenreflexe. Wir wissen, daß es foudroyant verlaufende Fälle gibt, deren Ablauf nur einige Monate, ja Wochen beträgt, anderseits solche, die sich über Dezennien in ermüdendem Gleichmaß erstrecken. Wir wissen, daß es Fälle gibt, die ohne Remissionen schnell oder langsam fortschreiten und daß andererseits die Fälle nicht selten sind, bei denen die Remissionen jahrelang dauern können, Remissionen, die so weit gehen, daß die Paralysen praktisch als geheilt angesehen werden können, und auch hier zeigt sich, daß die Lymphocytose bei allen verschiedenen Formen auftritt, zweifellos noch regelmäßiger und wohl auch stärker als bei der Tabes. Bei inzipienten und bei fortgeschrittenen Fällen kann die Lymphocytose ganz gleichmäßig stark sein. Ich möchte mich hier noch weniger als bei der Tabes getrauen, aus dem Grad der Lymphocytose auf die Tendenz des individuellen Falles zu schließen. Aber eines trifft auch hier zu: Bei stationären und bei alten abgelaufenen Fällen ist ebenso wie bei der Tabes im allgemeinen die Lymphocytose eine geringe.

Und nun zur Lues cerebrospinalis: Die Lues cerebrospinalis ist eine buntscheckige Krankheit, wie sich für denjenigen ergeben muß, der pathologisch-anatomisch denkt; denn sie schafft die Symptome aus dem Nebeneinander und Durcheinander von arteriitischen, meningitischen, gummösen Veränderungen im und am Zentralnervensystem. Jede dieser 3 pathologisch-anatomischen Manifestationen kann auch isoliert vorkommen und — was viel häufiger ist — sie können die verschiedensten Kombinationen und Variationen eingehen. Sie begreifen nach den Bildern (Demonstration von Diapositiven[1]), daß im bunten Wechsel an uns vorüberziehen Hirnnervenlähmungen verschiedener Kombinationen und verschiedenen Grades, mit und ohne Monoplegien, Hemiplegien, Paraplegien, motorische Reizerscheinungen klonischen und tonischen Charakters, sensible Reiz- und Lähmungserscheinungen, Bilder einfacher cerebraler Hemiplegie, einfacher Myelitis completa vom Cervicalmark anfangend bis hinunter zum Conus terminalis, isolierte quälende Neuralgien im Gesicht, Nacken, Rumpf und Extremitäten, isolierte Cephalea, Nausea, Vertigo, Sinnesstörungen verschiedenster Art mit und ohne Stauungspapille oder Neuritis optica. Eines ist dabei aber zu betonen: meistens fehlt in diesen Fällen die anatomische Kontrolle, da diese Fälle, wenn rechtzeitig erkannt, der Therapie zugänglich sind und so vor dem Obduktionstisch bewahrt bleiben. Wer lange Jahre hindurch täglich 6 bis 10 und mehr Sektionen beizuwohnen Gelegenheit hatte, wird mit dem Ausspruch am Krankenbett: „So muß es sein und nicht anders," recht vorsichtig werden. Auch hier haben wir erfahren, daß Funktionsstörungen und

[1]) Anmerkung: Es wurden gezeigt Diapositive der meningitischen, arteriitischen, gummösen und degenerativen Formen der Lues cerebralis, spinalis und cerebrospinalis.



anatomische Erkrankungen sich keineswegs immer decken; aber immerhin ist unsere anatomische Erfahrung auf diesem Gebiet reich genug, um die klinischen Erscheinungen mit den anatomischen Erfahrungen am Krankenbett in Einklang zu bringen.

Die Lymphocytose kommt bei allen verschiedenen Formen der Lues cerebrospinalis vor, und ist meistens stark. Sie kann fehlen oder recht gering sein bei den rein arteriitischen Fällen, die erlaubte Grenze von 10 Lymphocyten im Gesichtsfeld kaum überschreitend. Bei den meningitischen Fällen ist sie im allgemeinen stark ausgesprochen, bei den Frühfällen akuter syphilitischer Meningitis ist sie meistens sehr hochgradig. Ich habe Fälle gesehen, wo 3000—4000 Lymphocyten im Gesichtsfeld gezählt wurden. Man sieht da zuweilen Fälle, die sich auch in der Zellzahl von einer akuten infektiösen Meningitis kaum oder gar nicht unterscheiden, in der Art der Zellen allerdings, da die akuten infektiösen Meningitiden Leukocyten und keine Lymphocyten produzieren.

Nun aber die Frage: Wie steht es mit den Lymphocyten bei syphilitisch infiziert gewesenen Individuen, die subjektive Beschwerden haben, die wir als Neurasthenie zu deuten gewohnt sind? Schon Ravaut, dann Merzbacher, Schoenborn und ich haben 1906 und 1908 festgestellt, daß in 40% Luetiker, — d. h. solche Personen, die eine Syphilis überstanden hatten und zur Zeit objektiv gesund waren, — eine mäßige Lymphocytose haben können. Nun kommen solche Personen zu Ihnen mit Klagen über Kopfschmerzen, Störung des Schlafes, Abnahme der geistigen Spannkraft, Stimmungsschwankungen, Ermüdungsgefühl in den Beinen, Abnahme der Potenz, Dysurie, rheumatoiden Schmerzen, und da stehen Sie vor der Frage: „Ist das eine cerebrale, spinale, cerebrospinale Neurasthenie oder eine beginnende Tabes oder Paralyse?“ Sie sehen, daß in solchen Fällen die Cyto-Diagnostik versagt. Hier ist ihre Grenze. Wir haben nun durch Untersuchungen einer großen Reihe von Autoren, an deren Ende heute wohl Fleischmann steht, gelernt, daß in allen Stadien der Lues, ohne subjektive und objektive neurologische Anomalien, eine geringe oder mäßige Lymphocytose vorkommen kann, aber wir dürfen auch heute noch festhalten an dem vor langen Jahren schon aufgestellten Satz, daß die Höhe des Zellgehaltes wächst, sobald irgendwelche pathologische Erscheinungen am Zentralnervensystem auftreten, die darauf hinweisen, daß das syphilitische Virus das Nervensystem anzugreifen beginnt. Seitdem Mantoux dies 1907 behauptet hat, haben zahllose Erfahrungen zahlreicher Beobachter das bestätigt. Lymphocytose isoliert im Liquor läßt Paralyse bei der Differentialdiagnose gegenüber Neurasthenie bei einem Luetiker ausschließen, erst wenn Globulinreaktion und wenn Plasmazellen nachgewiesen werden, muß die Annahme einer einfachen Neurasthenie fallen. Wichtig ist die



Feststellung der weiteren Tatsache, daß eine Lymphocytose auch vorkommen kann bei jeder organischen Erkrankung des Zentralnervensystems. Das ist in Hamburg zuerst gezeigt worden und ist allseitig bestätigt worden, aber es war sehr viel seltener und sehr viel geringer als bei den syphilogenen organischen Nervenerkrankungen. An dieser Tatsache wird dadurch nichts geändert, daß seltene Ausnahmen in Form von stärkerer Lymphocytose (Sclerosis multiplex usw.) einmal vorkommen und auch von mir gesehen wurden.

Ein Wort noch über die Herkunft der Lymphocyten. Nissl ist der Hauptvertreter der hämatogenen Theorie, Oscar Fischer derjenige der histiogenen, einen vermittelnden Standpunkt nehmen Brückner, Lippmann, Sczecki, O. Rehm ein, indem sie einige der Zellarten, wie z. B. die Fibroblasten als dem Bindegewebe entstammend und andere als dem Blute entstammend betrachten. Erwähnen will ich des weiteren kurz, daß bei anatomischen Untersuchungen eine Gleichheit der Zellelemente in den Meningen mit denen im Liquor festgestellt wurde, so von Nissl und von Oscar Fischer. Auf die Frage nach der Abstammung der Makrophagen und der Plasmazellen gehe ich bei der für mich nötigen Spezialisierung auf das Thema nicht ein, bemerke aber, daß die Plasmazellen für das Studium des Verhaltens des Liquor spinalis bei der primären und sekundären Syphilis, neuerdings, insbesondere auch durch Fleischmanns Untersuchungen besonderes Interesse gewonnen haben.

Sie sehen, daß eine Ergänzung der Cytodiagnostik notwendig war. Eine solche brachte zunächst die Globulinreaktion. Diese Reaktion, die aus Ihnen bekannten Gründen Phase I-Reaktion genannt wurde, hat ihre Vorgänger in Nissl, Cimbal, Henkel, Guillain, Paraut. Die Phase I-Reaktion kommt bei organisch gesundem Nervensystem nicht vor, das muß auch heute noch gesagt werden. Die Befunde von Herrenschneider-Gumprich, die auch bei nervengesunden Individuen die Reaktion gefunden haben, halten einer strengen Kritik, wie auch Hauptmann, ebenso Kafka nachgewiesen haben, nicht stand; dasselbe muß ich Schoenfeld sagen, der die Reaktion in seinen wenigen Fällen übrigens selbst als ganz schwach bezeichnet. Die Reaktion tritt mit großer Regelmäßigkeit bei den organisch syphilogenen Nervenkrankheiten auf. Aber, meine Herren, sie tritt auch auf bei nicht syphilogenen organischen Nervenkrankheiten, hier aber viel seltener und viel weniger stark. Zahlreiche Autoren haben den Liquor bei primärer, sekundärer, tertiärer und latenter Lues ohne Nervensymptome auch auf Globulinreaktion erprobt: in den Fällen, wo das zentrale Nervensystem organisch gesund war, kam Phase I so gut wie nicht vor. Einzelne Fälle der Literatur, in denen bei subjektiv und objektiv normalem Nervenbefund unter anderen Liquorveränderungen auch Phase I sich fand,

sind nicht durch anatomische Befunde gestützt (Zalociezki und Frühwald, Gutmann, Max Fraenkel, Nonne).

Wir nehmen von den Plasmazellen im Liquor heute an, daß sie ein Zeichen entzündlicher, auf Abwehr oder fortschreitenden Prozeß deutender Prozesse sind, und daß sie bei abgelaufenen oder in Rückbildung befindlichen Prozessen nicht vorkommen.

Bei der Tabes dorsalis kommt die Globulinreaktion in allen Stadien und bei allen Formen vor. Der Versuch, zu beweisen, daß sie regelmäßig stärker ist bei schnell progredienten, schwächer bei wenig progredienten Fällen, ist gescheitert. Als sicher darf man aber annehmen:

1. daß bei imperfekten und stationären Fällen sie schwächer ist und nicht selten fehlt, daß man somit — auch hier mit gewisser Reserve — darin eine günstige Prognose betreffs des Verlaufes stellen kann. Ferner, daß sie bei alten abgelaufenen Fällen, ebenso wie die Lymphocytose, nicht selten fehlt,

2. daß eine mittelstarke und auch starke Reaktion eine Tendenz zu maligner Progression nicht beweist; denn ich habe zu viele Fälle gesehen, die trotz mittelstarker Phase I-Reaktion lange Jahre hindurch stabil blieben.

Bei der Paralyse fehlt die Phase I-Reaktion noch seltener als bei der Tabes, auch hier gilt, daß sie bei incipienten Fällen ebenso stark sein kann wie bei fortgeschrittenen Fällen und daß eine starke Reaktion nicht ein Beweis ist für eine schnelle Progression. Auch sie kann bei alten abgelaufenen Fällen schwach sein und auch fehlen; ein Fehlen der Phase I-Reaktion läßt, wenn es sich eben nicht um solche alten abgelaufenen Fälle handelt, einen Zweifel an der Diagnose berechtigt erscheinen, schließt die Diagnose aber nicht aus. In den wenigen Fällen, die man als Heilung von Paralyse auffassen darf, war die Phase I-Reaktion ebenso wie die anderen Liquorreaktionen fortgefallen. Jedenfalls können wir ihr Verschwinden aus dem Liquor bei der Diagnose „geheilte Paralyse" verlangen. Ich selbst verfüge über 6 Fälle, die ich als Heilung einer Paralyse anspreche. In einem Falle handelt es sich um einen Großkaufmann einer Handelsstadt mit einer chronisch-dementen Form der Paralyse mit paralytischen Anfällen. In einem 2. Falle um einen Musiker mit schwer expansiver Form, in einem 3. Falle um einen Architekten mit leicht expansiver Form, im 4. Falle um einen Bankier mit manisch depressiver Form, im 5. Falle um eine sog. Lissauersche Form der Paralyse, im 6. Falle um einen Oberkellner in einem erstklassigen Restaurant. In allen Fällen verschwand die Reaktion aus dem Liquor. In einem Fall trat die Heilung ohne spezifische Behandlung ein. Ich erlaube mir, Ihnen zwei Fälle vorzustellen.

M., R.: 42jähriger Kellner.

Frau gesund, WaR θ. 1 ges. Tochter (WaR. +), nach Geburt dieser Tochter noch 3 Fehlgeburten.

Mit 19 Jahren luet. Infektion. Von Engel-Reimers 1 Hg-Schmierkur. Nie wieder Erscheinungen.

12. XII. 1911 (nachdem wenige Tage vorher i. d. Sprechstunde) Aufnahme in Eppendorf: seit ca. 6 Wochen unbestimmte Schmerzen im Körper, allgemeine Schwäche, Schlaflosigkeit, Nachlassen des Gedächtnisses.

Befund: Pup. gleich, mittelweit, leicht entrundet, auf L. starr, auf C. wenig reagierend.

Psychisch: klare, sinngemäße Antwort auf leichte Fragen, bei schwereren versagt er.

L. P.: Druck erhöht. Ph. I: + +. Ly. 242/3, Wa. + + + (0,1), Blut + + + +.

Behandlung: 4 × 0,3 Neosalvarsan.

17. I. 1912. Wenige Tage nach der Entlassung Rückkehr ins Krankenhaus, da die alten Beschwerden in vermehrtem Maße auftraten.

L. P.: Druck nicht erhöht.

Ph. I.: θ (?) Ly. 133/3. WaR. i. L. + + + (0,2), WaR. i. Bl. + + +.

Psychisch: jetzt sehr euphorisch. Keine Krankheitseinsicht. Bettflüchtig, zeitweise sehr erregt. Hält sich für einen Athleten, macht entsprechende Übungen. Auf offener Station nicht mehr möglich, verlegt nach Friedrichsberg. Hier nur wenige Tage. Blühende Größenideen (Millionär, verkehrt mit dem Kaiser, hat Muskeln von Stahl, kann einen fahrenden Eisenbahnzug aufhalten. Tochter bekommt den Kronprinzen zum Mann. Kann den ganzen Ozean durchschwimmen). Da dauernd sehr erregt, besonders nachts, nach Langenhorn verlegt am 13. III. 1912. Hier wird wieder Gedächtnisschwäche festgestellt. Sprachstörung. In den nächsten Monaten immer noch sehr erregt, jammert und schreit laut, klettert auf Fensterbänke usw. Nur Dauerbäder.

29. XII. 1912. Von der Frau nach Hause genommen und tut 1/4 Jahr später wieder seinen Dienst als Kellner.

1914 — 8 Sp. Salv.

1918 — Schmierkur.

1920 — 2 Schmierkuren.

Jetzt alle Reaktionen θ. Mastix gibt uncharakteristische Kurve. Ist seit 1913 psychisch absolut normal, ist ununterbrochen in schwerem, verantwortungsvollem Beruf als leitender Oberkellner in einem erstklassigen Restaurant tätig.

W., R.: 52jähriger Musiker.

1 Kind an Zahnkrämpfen +, 1 nach der Geburt (Pemphigus). Frau: WaR. θ.

April 1911. Unsicherheit in den Händen. Januar—Februar 1912 Erregungszustände, zeitweise depressiv und suicidal. Verschwenderisch. Zu Hause nicht mehr möglich.

Befund: Pup. reflekt. starr, r. > l., ophth. i. O. Sehnenrefl. i. O.

L. P.: Ph. I: + + +, Ly. 127/3. WaR. i. Bl.: 0,4 +, 0,6 + + +, WaR. i. Bl. + +.

Psychisch: läppisch, euphorisch, keine Krankheitseinsicht, redselig. Artikulator. Sprachstörung. Merkfähigkeit gestört. Rechnet mittelschwere Aufgaben leicht. Auch bei der Entlassung (keine Behandlung) noch euphorisch, kritiklos. Silbenstolpern. Gedächtnisschwäche.

1920: WaR. + + + (i. Blut). Psychisch: gesund, seit 1912 tätig als Konzertmeister, spielt viel in Privatkonzerten, auch viel auswendig, auch die Frau hält ihn für völlig normal.

Die Literatur will an die Annahme einer Heilung der Paralyse noch nicht recht heran: Gaupp stellt sich auf den Standpunkt und ebenso Kraepelin, daß es sich nur um Remissionen handelt, aber ein Fall von Friedrich Schultze, der von Alzheimer anatomisch unter-



sucht wurde, ist meines Erachtens beweisend, und Hoche hat sich schon vor 10 Jahren dahin ausgesprochen, daß im Prinzip die Heilung einer Paralyse sehr wohl möglich sei. Ich glaube, daß vorwiegend nur die Neurologen und Psychiater, die große Erfahrung aus der Privatpraxis haben, zu diesem Thema sprechen dürfen. Ich gehe noch weiter: Ich vertrete schon seit einer Reihe von Jahren die Auffassung, auch bei meinen klinischen Vorlesungen, daß, wie es eine große Anzahl von früh abortiv gewordenen Fällen von Tabes, so auch Fälle von früh abortiv gewordener Paralyse gibt. Ich sehe nicht ein, warum man bei einem luetisch infiziert Gewesenen, der mit schweren „neurasthenischen" Beschwerden kommt und objektiv neben isolierter reflektorischer Pupillenstarre einen typisch kranken Liquor bietet, die Diagnose incipiente Paralyse retrospektiv umstoßen soll, wenn derselbe — mit oder ohne Therapie — nach 10 Jahren und mehr objektiv stationär geblieben ist und bei normal gewordenem Liquor spinalis seine neurasthenischen Beschwerden verloren hat. Ich warte ruhig ab, daß weitere Erfahrungen meine Ansicht bestätigen werden — wenn ich so lange lebe. Allerdings ist ja eines zu sagen: Anatomische Erfahrungen an verschiedenen Orten, zuletzt die in Friedrichsberg von Kafka und von Jakob gemachten, zeigen, daß Fälle, die erfahrenen Untersuchern klinisch als typische Paralyse imponierten, anatomisch sich als eine gummöse Lues oder eine Endarteriitis der kleinen Hirnrindengefäße (Jakob) erwiesen, und daß andererseits klinisch als Lues cerebri diagnostizierte Fälle als Fälle von Lissauerscher Paralyse oder als Kombination einer solchen mit gummösen Prozessen erkannt wurden. Sie sehen, meine Herren, die Diagnose der Paralyse ist auch für den Erfahrenen und vielleicht gerade für den Erfahrenen heute mit Fußangeln und Selbstschüssen umgeben.

Bei der echten Lues cerebrospinalis sehen wir die Phase I sehr häufig, eben so häufig wie bei der Tabes und Paralyse; bei der arteriitischen Form der Hirn-Rückenmarkslues fehlt sie nicht selten, bei den meningitischen und gummösen Formen ist sie immer und meistens hochgradig vorhanden. Im allgemeinen kann man sagen, daß sie analog der Lymphocytose bei den frühen und den akuten und subakuten Formen stärker auftritt als bei den späten und chronischen Formen.

Die Pandyreaktion unterscheidet sich in ihrer Wertigkeit nicht von der Globulinreaktion, sie hat aber nach Ansicht vieler Autoren — denen ich mich nach meiner Erfahrung auch anschließe und denen sich neuerdings auch Schoenfeld anschließt — den Nachteil, daß sie eine zu feine Reaktion ist und daß sie sicher auch in solchen Fällen auftreten kann, wo der Liquor sonst ganz normal ist. Man kann die Reaktion entbehren.

Die Weichbrodtsche Sublimatreaktion, mit der uns Weichbrodt vor 3 Jahren bekannt machte, kann, wie die Phase I-Reaktion,



bei allen organischen Nervenkrankheiten vorkommen. Sie hat aber dadurch einen praktischen Wert, daß sie, wie mich eine Untersuchungsreihe von 200 klinischen Fällen belehrt hat, bei syphilogenen organischen Nervenkrankheiten so gut wie immer vorkommt, auch da wo die Phase I-Reaktion fehlt, und daß sie bei den syphilogenen organischen Nervenkrankheiten so gut wie immer stärker ist als die Phase I-Reaktion, während sie umgekehrt bei den nichtsyphilogenen Nervenkrankheiten gegen die Phase I-Reaktion zurücktritt. Dieselbe Erfahrung haben auch Kafka sowie Eskuchen gemacht. Schoenfeld gibt an, daß sie nicht selten auch vorkommt bei Nervengesunden; ich fand sie in ca. 200 darauf untersuchten Fällen nur einige wenige Male ganz schwach positiv.

Nun zur Wassermannreaktion: Sie ist deshalb besonders wichtig, weil sie die einzige Liquorreaktion ist, die — abgesehen von den bekannten Ausnahmen — eindeutig für eine spezifisch-syphilitische Erkrankung spricht. Nur in einer Kategorie von Fällen beweist sie keine Lues: Das sind Fälle von akuter infektiöser Meningitis bei syphilitisch infiziert Gewesenen; in solchen Fällen ist der Wassermannkörper aus dem Blute durch die durchlässig gewordenen Meningen in den Liquor sekundär hineingedrungen und nicht im zentralen Nervensystem selbst produziert worden. Diese Auffassung wird auch von Plaut, Kafka, Eskuchen gleichmäßig angenommen. Felix Plaut hat das Verdienst, die Wassermannreaktion in die Liquordiagnostik eingeführt zu haben. Es fand sich zunächst mit der Originalmethode, daß sie bei Paralyse in einem sehr hohen, bei Tabes in einem hohen Prozentsatz und bei Syphilis cerebrospinalis in einem mittleren Prozentsatz gefunden wurde. Hauptmann und Hössli haben dann auf meiner Abteilung die Auswertungsmethode eingeführt und dadurch den von Plaut gemachten Fortschritt erweitert und ausgebaut. Es zeigte sich jetzt, daß man bei Auswertung bis 1 ccm Liquor die Wassermannreaktion bei so gut wie allen Fällen syphilogen-organischer Nervenerkrankung nachweisen konnte. Dies war sehr wichtig, wie Sie nach dem bisher Gesagten begreifen werden. Der Versuch, die Tabes und die Paralyse durch die Stärke der Wassermannreaktion in verschiedene Kategorien leichter, mittelschwerer und schwerer Fälle, auch hinsichtlich der Prognose einzuteilen, der auf meiner Abteilung von Holzmann gemacht wurde und zunächst auch mir aussichtsreich erschien, muß heute als nicht geglückt bezeichnet werden. Ich will hervorheben, daß ich in Fällen, wo von allen Liquorreaktionen nur die Wassermannreaktion erst bei Auswertung bis 1 ccm auftritt, die Diagnose auf syphilogene Erkrankung des Nervensystems nicht mit Sicherheit stellen würde; ich halte diese isolierte schwache Reaktion nicht für maßgebend. Das sage ich auf der Basis einer größeren Reihe persönlicher Erfahrungen, die sich auf Katamnesen stützen.



Die Hämolysinreaktion von Weil und Kafka kommt bei Paralyse und Lues cerebrospinalis in 80—90% der Fälle vor, bei Tabes selten, sie kommt vor bei allen akuten Meningitiden verschiedenster Herkunft. Sie beweist nur eine abnorme Durchlässigkeit und somit eine Erkrankung der Meningen; denn die Hammelblutkörper lösenden Normalamboceptoren und das Komplement sind nur im Blut, nicht im Liquor vorhanden; sie sind also, wenn sie im Liquor nachgewiesen werden, aus dem Blut in den Liquor übergetreten. Die Hämolysinreaktion kann, wie Kafka ganz kürzlich nachgewiesen hat, bei Lues I schon ca. 3 Wochen nach der Infektion unabhängig von den anderen Reaktionen im Liquor auftreten, und zwar vor Erscheinen der Wassermannreaktion im Blute. Bei Lues II ist sie in ca. 10—13% der Fälle, aber meist nur schwach positiv, ebenfalls unabhängig von den anderen Liquorreaktionen sowie von subjektiven oder objektiven neurologischen Symptomen. Bei Lues III scheint sie ungefähr so häufig wie bei Lues II aufzutreten, aber etwas stärker, auch ist kein größerer Parallelismus mit den übrigen Liquorreaktionen nachzuweisen. Bei Lues latens kommt die Hämolysinreaktion am seltensten vor. — Abgesehen also vom diagnostischen Wert, der der Hämolysinreaktion innewohnt, ergibt sich ihre theoretische, zumal pathogenetische und prognostische Bedeutung daraus, daß sie schon sehr früh nach der Infektion noch unabhängig von reaktiv entzündlichen Liquorveränderungen und noch vor Auftreten der Wassermannreaktien im Blute positiv sein kann.

Seitdem die durch Emanuel gefundene Mastixreaktion von Jakobsthal und Kafka ausgebaut wurde, kann der Praktiker die Goldsolreaktion von Lange entbehren bzw. ist sie ein guter Ersatz für die anspruchsvollere Langesche Goldsolreaktion; denn sie hat vor der letzteren nicht nur den Vorteil, daß sie billiger ist, sondern auch den, daß ihre Beurteilung weniger dem subjektiven Ermessen überlassen ist und daß die Herstellung des dazu nötigen Materials weniger kompliziert ist. Waren die Resultate mit der Jakobsthal-Kafkaschen Modifikation häufig noch recht unbefriedigend, so ist es jetzt auf meiner Abteilung Dr. Goebel gelungen, die Reaktion durch Verlängerung der Liquorverdünnungsreihe nach links und durch eine veränderte und wesentlich vereinfachte Technik weiter zu vervollkommnen. So erhielten wir mit der neuen Methode z. B. für die luetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems folgende neuen Kurventypen, die uns jetzt gestatten, die Paralyse mit größter Wahrscheinlichkeit von den anderen luetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems zu trennen.

Demonstration der Paralysenkurve: Wurde nämlich bisher durch diesen Kurventyp die Paralyse sowohl wie die Tabes und oft auch die Lues cerebri repräsentiert, so sehen wir mit unserer neuen Methode nur die Paralyse unter diesem Typus reagieren.



Demonstration der Tabes- und Lues cerebri-Kurve: Tabes und Lues cerebri lassen aber im neuen ersten Röhrchen (d. h. bei einer Liquorkonzentration von $^1/_2$ Liquor zu $^1/_2$ Kochsalz) die Mastixemulsion fast unbeeinflußt und erreichen ihr Ausfällungsmaximum erst im 2. resp. 3. Röhrchen.

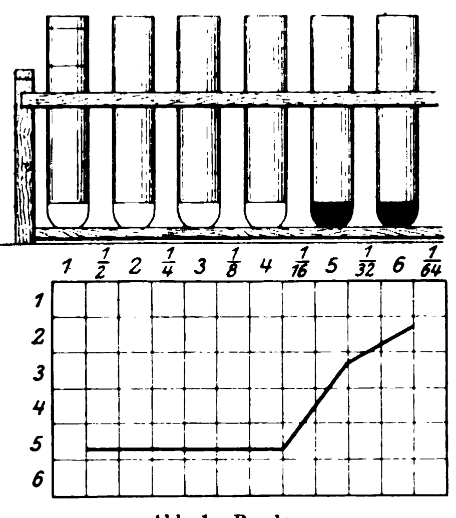


Abb. 1. Paralyse.

Demonstration der Taboparalysenkurve. Fiel eine Paralysenkurve etwas zweifelhaft aus, so handelte es sich jedesmal um eine Taboparalyse, die im neuen ersten Röhrchen meist eine etwas geringere Ausfällung zeigte als im zweiten.

Ich halte die Mastixreaktion für recht entwicklungsfähig, und sie ist in unserer neuen Form leicht und schnell zu handhaben.

Wann erweisen sich nun differentialdiagnostisch die Liquorreaktionen (Ly.-, Globulin-, Wa-, Mastix-, Hämolysin-) als wichtig?

1. Bei Fällen, die leichte psychische Anomalien bieten bei positiver Syphilisanamnese, ohne daß somatische Anomalien am Nervensystem zu finden sind. Dafür 2 Beispiele: 40 jähriger Industrieller, vor 10 Jahren Syphilis, allgemeine cerebralneurasthenische Beschwerden, somatisch am Nervensystem nichts, alle Liquorreaktionen —. Blut-Wassermann: +. Nach 5 Jahren subjektiv und objektiv normal. Demgegenüber 34 jähriger Landwirt, Syphilis vor 12 Jahren. Wegen Verdacht auf Dementia praecox eine Zeitlang in Eppendorf beobachtet. Reaktion: Lymphocytose +, Phase I +, Wassermann im Liquor von 0,2 an +, Wassermann im Blut +. Ein Jahr später reflektorische Pupillenstarre und Fehlen der Sehnenreflexe, bald danach Ausbruch einer Paralyse. Tod nach 2 Jahren. Sektion: Typische Paralyse.

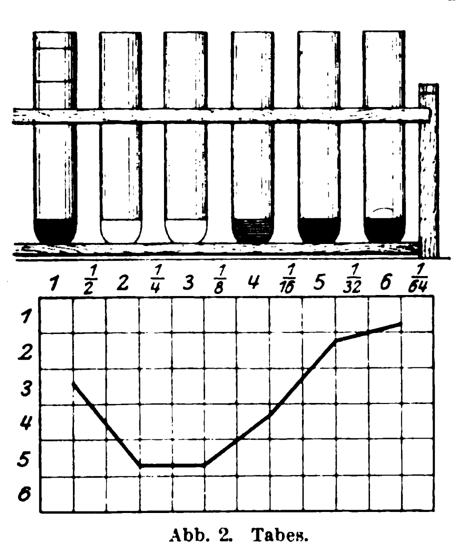


Abb. 2. Tabes.

2. Fälle, die somatisch und psychisch bei positiver Syphilis-

anamnese auf Paralyse verdächtig sind. Ein Beispiel: 30jähriger Kaufmann, Syphilis vor 6 Jahren, Abnahme der Arbeitsfähigkeit, Störung des Schlafes, Anisokorie bei guter Pupillenreaktion. Alle Reaktionen negativ. Nach 6 Jahren subjektiv und objektiv am Nervensystem normal. Im Beruf tätig.

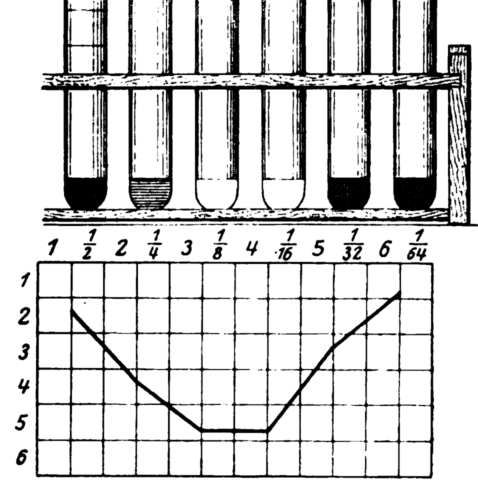


Abb. 3. Lues cerebri.

3. Fälle mit ausgesprochener Psychose, die für Paralyse nicht charakteristisch ist, in denen Paralyse auf Grund der Reaktionen ganz früh diagnostiziert wurde. Ein Beispiel: 48jähriger Kaufmann, Syphilis vor 10 Jahren, depressiver Anfall mit Coramen suicidii, intellektuell nichts Sicheres nachweisbar. Objektiv Anisocorie, Lebhaftigkeit der Sehnenreflexe. Alle Reaktionen positiv. Der Kranke ging zunächst als geheilt nach 4 Monaten Aufenthalt in Eppendorf ab. Ein Jahr später psychisch und somatisch sichere Zeichen von Paralyse.

4. *Isolierte Pupillenanomalien ohne psychische Anomalien bei syphilitischer Anamnese.* Ein Beispiel: 40jähriger Kaufmann. Syphilis vor 6 Jahren, Kopfschmerzen, Anisokorie, rechterseits reflektorische Pupillenträgheit. Wassermann im Blut +, die Liquorreaktionen —. Nach 4 Jahren subjektiv normal, objektiv unverändert.

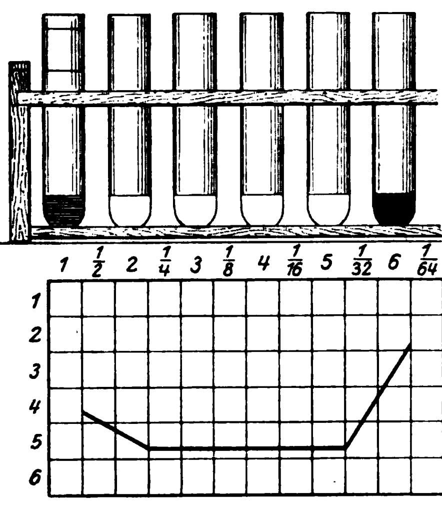


Abb. 4. Taboparalyse.

Das Kapitel der isolierten reflektorischen Pupillenstarre bei Luesanamnesen ist ein Kapitel für sich. Es ist ausführlich bearbeitet worden von *Dreyfus* und von mir, und in erfreulicher Übereinstimmung hat sich ergeben, daß die Liquordiagnostik uns in den Stand setzt, zu unterscheiden zwischen der Annahme einer in Entwicklung begriffenen Tabes oder Paralyse einerseits und eines Narbensymptomes andererseits, mit anderen Worten: die Liquordiagnostik lehrt uns, ob die Pupillenano-

malie als der Ausdruck eines „erloschenen Vulkans“ oder eines „glimmenden Feuers“ anzusehen ist. Manchen von Ihnen dürfte unbekannt sein, daß isolierte reflektorische Pupillenstarre ebenso wie isolierte totale Pupillenstarre das einzige objektive somatische Nervensymptom auch bei kongenitaler Lues sein kann. Ich selbst habe das in 5 Fällen gefunden. Darunter war ein Fall, bei dem die Lues in 3. Generation war. Wohl bemerkt, in allen Fällen handelte es sich um im übrigen körperlich und geistig gesunde Individuen, nur die Wassermannreaktion war +, und die Anamnese ergab Lues in der Ascendenz vor der Zeugung der betreffenden Individuen.

Ich stelle Ihnen hier ein schönes Beispiel vor für die Bedeutung des negativen Ausfalls der Liquorreaktionen bei isolierter Pupillenstarre. Diese Frau stammt von einem Vater, der vor ihrer Zeugung syphilitisch infiziert war. Sie selbst erkrankte als Kind an Keratitis interstitialis und Chorioiditis disseminata. Ihre Mutter lebt noch, war von ihrem Manne infiziert. Unsere Patientin hat heute isolierte Pupillenstarre bei Negativität aller Liquorreaktionen, inklusive Mastixreaktion. Sie ist völlig gesund, Wassermannreaktion negativ, sie hat 2 Kinder, von denen das eine mongoloide Augen und eine krankhafte Adipositas hat und das zweite ganz gesund ist. Beide Kinder reagieren im Blut negativ. Also auch in diesem Falle ist die isolierte Pupillenstarre nur als Narbensymptom aufzufassen. Also bei der Mutter isolierte Pupillenstarre als typisches Symptom von kongenitaler Lues, beim Kind als Ausdruck der Keimschädigung eine Störung der inneren Sekretion.

5. Paralyse oder Alkoholismus bei syphilitisch Gewesenen? Zwei Beispiele: 48jähriger Schlosser, Syphilis vor 10 Jahren, Potator strenuus, seit einigen Jahren epileptische Anfälle, geistig stumpf, objektiv etwas verwaschene Sprache und Lebhaftigkeit der Sehnenreflexe. Wassermann im Blut +. Von den Liquorreaktionen nur schwache Lymphocytose. Bei Abstinenz in Alkohol nach 3 Jahren geistig normal, objektiv keine somatischen Anomalien. Demgegenüber 41jähriger Arbeiter. Syphilis vor 10 Jahren, Potator seit langen Jahren, stumpf, Gedächtnisabnahme, Reizbarkeit, beiderseits reflektorische Pupillenstarre. Die Sehnenreflexe schwach. Wassermann im Blut und alle Liquorreaktionen schwach +. Nach 2 Jahren sichere Paralyse.

6. Lues cerebri oder Paralyse? 45jähriger Kontrolleur, Syphilis vor 12 Jahren, leichter hemiparetischer Insult mit geringer motorischer Aphasie, Anisokorie bei intakter Licht- und Konvergenzreaktion. Wassermann im Blut +. Von den Liquorreaktionen: Wassermann erst von 0,6 an +, schwache Lymphocytose, ganz schwache Phase I. Nach 3 Jahren geringe residuale Zustände des arteriitischen Insultes. Nichts von Paralyse. Demgegenüber 47jähriger Milchhändler. Syphilis vor 10 Jahren, hemiparetischer Insult, Anisokorie. Alle Reak-



tionen im Blut und Liquor stark +. Im Laufe des nächsten Jahres Entwicklung einer Paralyse.

7. Tumor cerebri oder Lues cerebri? 26jähriger Schlachter, Syphilis vor 12 Jahren, erkrankt mit epileptischen Krämpfen, Kopfschmerzen, Erbrechen. Objektiv Hemiparese links, Neuritis optica duplex, Klopfempfindlichkeit des Schädels, normale Pupillenreaktion. Wassermann im Blut +. Alle Liquorreaktionen —. Exitus nach $^{3}/_{4}$ Jahren. Sektion: Tumor cerebri. Demgegenüber 19jähriger Lehrling. Syphilis vor 2 Jahren, Kopfschmerzen und Schläfrigkeit. Seit einigen Wochen objektiv Somnolenz, Stauungspapille, alle Reaktionen in Blut und Liquor +. Heilung unter spezifischer Behandlung, die bei chronisch intermittierender Behandlung stabil bleibt. Ich verfüge über 9 Fälle von Sektionen, in denen die Richtigkeit der Diagnose teils auf Lues cerebri, teils auf Tumor cerebri festgestellt wurde, Fälle, in denen die Diagnose nach Anamnese, Status und bisheriger Entwicklung ohne die Untersuchung des Liquors nicht hätte entschieden werden können.

8. Ebenso gelingt es, die Differenzialdiagnose zwischen Lues cerebri in der Form der Heubnerschen Entarteritis syphilitica einerseits, Hirnarteriosklerose bei syphilitisch infiziert Gewesenen anderseits zu stellen.

9. Die Entscheidung, ob sich zu einer Tabes dorsalis eine Paralyse gesellt, kann man meines Erachtens durch die Wassermannreaktion, Lymphocytose, Phase I und Weichbrodtreaktion allein mit Sicherheit nicht stellen, denn die Praxis lehrt, daß der Ausnahmen zu viele sind. Hier tritt meines Erachtens die Mastixreaktion helfend ein. Ein richtiger Paralysetyp der Mastixreaktion kommt nach meinen bisherigen Erfahrungen bei einfacher Tabes ohne Paralyse nicht vor.

10. Wie wichtig die Liquordiagnostik für die Diagnose von Rückenmarksyphilis oder Rückenmarkstumoren bei luetisch Infizierten ist, will ich Ihnen an 2 Beispielen zeigen: In einem Falle handelte es sich um das Bild einer subakut entwickelten Myelitis incompleta bei einer Frau, die vor mehreren Jahren von ihrem Mann syphilitisch infiziert war. Das Blut reagierte auf Wassermann +, während die Untersuchung des Liquors das sog. Kompressionssyndrom ergab, d. h. Xanthochromie bei fehlender Lymphocytose und sehr starker Globulinreaktion. Daraufhin wurde Kompression durch nicht syphilitischen Tumor diagnostiziert, und die Laminektomie durch den Kollegen Sick entfernte ein Fibroendotheliom.

Als Gegenstück: Eine 36jährige Frau wurde von ihrem Manne infiziert, erkrankte an Myelitis dorsalis incompleta. Es bestand scharfe Abgrenzung in der Höhe des 8.—10. Dorsalsegmentes. Wassermann im Blut +, im Liquor alle Reaktionen +. Unter spezifischer Kur keine Besserung. Darauf Diagnose: Syphilitischer gummöser Tumor, der



gegen spezifische Mittel refraktär ist. Laminektomie wurde beschlossen, da erkrankte die Pat. an einer akuten Pneumonie, der sie erlag. Die Sektion zeigte die Richtigkeit der Annahme.

Ein 40jähriger Hauptmann hatte vor 8 Jahren Syphilis akquiriert. Er erkrankte unter Paresen an den oberen Extremitäten und bulbären Erscheinungen. Letztere bildeten sich zurück, und es entwickelte sich eine inkomplete Paraparese der unteren Extremitäten mit atypischen Sensibilitätsstörungen und Sphincterenstörungen. An einer Universitätsklinik wurde bei positivem Blut-Wassermann, aber negativen Liquorreaktionen die Diagnose auf Lues spinalis gestellt und Pat. wurde fast 2 Jahre mit immer wiederholten starken spezifischen Kuren behandelt; trotzdem langsame Progression mit Intermissionen und Remissionen. Als Pat. zu mir nach Eppendorf kam, stellte ich, da wieder die Liquorreaktionen negativ waren, die Diagnose auf einen intramedullären Tumor. Die Diagnose wurde festgehalten und von jeder spezifischen Behandlung abgesehen. Die Probelaminektomie bestätigte die Diagnose. Bei der Sektion fand sich ein ausgedehnter intramedullärer Tumor, der vom Cervikalmark caudalwärts gewachsen war.

Neuerdings hat die Annahme, daß die reflektorische Pupillenstarre, abgesehen von extrem seltenen Fällen von Alkoholismus, Diabetes mellitus, Trauma, spezifisch pathognomisch für Syphilis ist, eine Einschränkung erfahren durch die Feststellung, daß sie die Folge sein kann einer epidemischen Encephalitis, das wurde hier zuerst festgestellt und ist seitdem mehrfach bestätigt worden. Daß das von praktischer Bedeutung ist und was die Liquordiagnostik dabei leistet, mag Ihnen folgender Fall zeigen: Aus Breslau kam ein Herr, der vor mehreren Jahren syphilitisch infiziert war und über allgemeine Nervosität und Leistungsschwäche der Beine klagte. Objektiv somatisch nur beiderseits reflektorische Pupillenstarre. Foerster in Breslau hatte die Wassermannreaktion im Blut positiv gefunden, alle Liquorreaktionen aber negativ und hatte dem Herrn geraten, sich von mir betreffs Diagnose und Prognose und Indikation für spezifische Therapie untersuchen zu lassen. Ich erfuhr, daß der Kranke vor 3 Monaten zweifellos eine leichte Form von Encephalitis lethargica durchgemacht hatte. Ich schloß, da auch ich die Liquorreaktionen negativ fand, eine syphilogene Erkrankung des Nervensystems aus und faßte die Pupillenanomalie als durch Encephalitis bedingt auf. Nach 4 Monaten war der Pat. bei allgemeiner Roborierung objektiv geheilt, und von der reflektorischen Pupillenstarre restierte nur noch ein geringer Grad von Lichtträgheit.

11. Auch die akuten Meningo-Myelitiden lassen sich bei syphilitisch infiziert Gewesenen durch die Liquordiagnostik abtrennen. Auch hierfür ein Beispiel:

36jähriger Lehrer B. infiziert sich Januar 1920 und wird im Sekundär-



stadium mit 16 Hg = und 4 Salvarsanspritzen behandelt. Wegen heftiger Kopfschmerzen kurz nach Beendigung der 1. Kur abermals 12 Hg-Spritzen. Danach Besserung. Erkrankt Juni 1920 erneut mit Mattigkeit und Schwächegefühl in den Beinen und Blasenstörungen. Wegen Zunahme dieser Beschwerden und heftiger Kopfschmerzen Anfang Oktober Krankenhausaufnahme.

Damaliger Status: Hochgradige Parese der Beine, Stauungspapille beiderseits, sonst Kopfnerven o. B. Knie- und Fußreflexe schwach, Babinski beiderseits. Hypaesthesie vom Nabel an abwärts. Völlige Blasen-Mastdarmlähmung. Sensorium frei. Liquordruck leicht erhöht, Phase I ++, Weichbrodt +, Pandy +++, Ly. 34/3, Wa. im Blut und Liquor — (ausgewertet bis 1 ccm). Unter septischen Erscheinungen, ausgehend von einer eitrigen Cystopyelitis, Ende Oktober bei im wesentlichen unverändertem neurologischem Befund Exitus letalis. Die klinische Diagnose lautete auf diffuse Encephalomyelitis unbekannter, wahrscheinlich nicht luetischer Ätiologie. Die Autopsie ergibt makroskopisch eine starke Hyperämie des sehr ödematösen Gehirns und Rückenmarks. Mikroskopisch: Enorme Infiltratbildung von fast ausschließlich Lymphocyten, ganz vereinzelt Leukocyten, keine Plasmazellen, um die Gefäße besonders im Lendenmark, aber auch höher hinauf und selbst auf das Hirn übergreifend, wo sich die bedeutend weniger intensive Einscheidung ausschließlich an die Hirnhautgefäße hält. Die Ganglien- wie die Gliazellen sind allenthalben besonders in der Nähe der Infiltrate schwer akut geschädigt. Das anatomische Bild ist das gleiche, wie wir es zu gleicher Zeit öfter sahen bei der Encephalitis epidemica (lethargica).

Ich habe aus dem großen Gebiet in der Neuropathologie nur einige Kategorien ausgewählt und an Fällen, die ich um mehr als das Zehnfache vermehren könnte, Ihnen zu zeigen versucht, welche Fragen in der Neurologie durch die Liquordiagnostik zu lösen sind. Aber, meine Herren, ich betone auch heute, was ich immer betone, daß die Liquoruntersuchung niemals Führerin bei der Diagnose sein, sondern lediglich die Rolle der Dienerin spielen darf, das wird jeder erfahrene Neurologe und Psychiater zugeben. Ich verstehe nicht, wie Friedländer noch vor kurzem in einem Aufsatz behaupten konnte, daß ich den Hauptwert bei der Differenzialdiagnose auf die Liquordiagnose lege und daß das mit Gefahr verbunden sei. Das Gegenteil habe ich bereits in der 2. Auflage meines Buches 1912, also vor 9 Jahren gesagt. Soviel ich sehe, steht Friedländer auch mit seiner Meinung vereinzelt da. Wir sollen und wollen keineswegs Ärzte sein, die Laboratoriumsdiagnosen stellen, das wäre ein arger Rückschritt, aber zur Beantwortung von Teilfragen und zur Lösung von Zweifeln und Ausfüllung von Lücken ist das Laboratorium heute sehr wohl imstande.



Ein Wort noch über das Verhalten des Liquor bei kongenitaler Lues des Nervensystems:

Schon vor 11 Jahren fand Stertz, daß die Liquorreaktionen bei kongenitaler Paralyse und kongenitalen Rückenmarksaffektionen weniger konstant seien als bei akquirierten syphilogenen Nervenkrankheiten. Ich habe das auch oft festgestellt, und bei einer vor 1 Jahr ad hoc vorgenommenen systematischen Kontrolle fand ich bei 32 Fällen, die sich zusammensetzten aus infantilen Paralysen, Lues cerebrospinalis und spinalis, Epilepsie, Idiotie, Hydrocephalien, Mongolismus, isolierten Hirnnervenerkrankungen, allgemeiner nervöser Adynamie, daß in nicht wenigen Fällen von sicherer, auf Grund kongenitaler Lues zustandegekommener Erkrankung des Nervensystems Wassermannreaktion und Globulinreaktion im Liquor negativ ausfallen.

Ich darf die Gelegenheit nicht vorübergehen lassen, Stellung zu nehmen zu der Differenz, die zwischen Kafka und Plaut besteht über den Punkt, ob das Blut bei Paralytikern auf Wassermann häufig negativ reagiert, bei stärkerer Wassermannreaktion im Liquor. Kafka hat am Friedrichsberger Material derartiges unter 127 Fällen in 20% gefunden. Plaut früher nur in ca. 5%, neuerdings unter mehr als 1400 Fällen nur in 0,6%. Man war früher der Meinung, daß der Blut-Wassermann bei Paralyse so regelmäßig vorkommt, daß sein Fehlen einen Zweifel an der Diagnose für berechtigt erscheinen ließe. Auf diesen Standpunkt stellte ich mich in einer Arbeit für Unnas Festschrift vor 10 Jahren. Im Laufe der letzten Jahre war mir schon aufgefallen, daß es doch Ausnahmen gibt. Ich habe nun, angeregt durch die Kafkaschen Feststellungen und durch Plauts Nachuntersuchungen, die letzten 100 Fälle meines Paralytikermaterials durchgesehen und komme bei kritischer Bewertung zu der Auffassung von Plaut. 7 mal habe ich das betreffende Verhalten gefunden. Von diesen 7 Fällen mußten jedoch retrospektiv 2 als sehr fraglich bezeichnet werden, es blieben somit nur 5 Fälle noch. Interessant ist ja auch, daß solche Fälle von starkem Liquor-Wassermann bei freiem Blut-Wassermann uns wieder deutlich zeigen, daß der Entstehungsort des Liquor-Wassermanns bei syphilogenen Nervenkrankheiten das zentrale Nervensystem und nicht das Blut ist. Und noch eines will ich sagen: Ich habe die Journale von 100 Fällen von Lues cerebri, von 100 Fällen von Tabes dorsalis und von 100 Fällen von Dementia paralytica durchgesehen auf die Frage des Verhaltens der Stärke der Lymphocytose und Globulinreaktion zur Wassermannreaktion im Liquor. Es zeigte sich, ganz so wie es Kafka auch festgestellt hat, daß der Durchschnitt der Lymphocytose bei Lues cerebri im Mittel ist: 220: 3, bei der Tabes dorsalis 156: 3, bei Dementia paralytica 96: 3, daß die Eiweißreaktionen positiv sind bei Lues cerebri in 89%, bei Tabes dorsalis 92%, bei Dementia paralytica 97%, daß der Blut-Wassermann



positiv ist bei Lues cerebrospinalis in 68%, bei Tabes dorsalis 80%, bei Dementia paralytica in 95%, daß der Wassermann im Liquor positiv bereits bei 0,2 ccm ist bei Lues cerebri in 40%, bei Tabes dorsalis in 31%, bei Dementia paralytica in 62%, daß der Wassermann im Liquor 0 ist bei Lues cerebri in 21%, bei Tabes dorsalis in 10%, bei Dementia paralytica in 1%; d. h. im allgemeinen ist Lymphocytose und Globulinreaktion bei der Paralyse schwächer, der Wassermann im Liquor stärker als bei Tabes und bei Syphilis cerebrospinalis. Wir können somit feststellen, daß der Liquor bei Tabes und bei Paralyse sich prinzipiell und im wesentlichen nicht unterscheidet von dem Liquor bei Lues cerebri, sondern daß es sich nur um Unterschiede der einzelnen Stärkegrade untereinander handelt. Dabei wollen wir uns klarmachen, daß gerade die eigentliche Syphilis des Nervensystems das ist, was man Metasyphilis oder Parasyphilis nennt; denn nur bei Tabes und Paralyse werden die Nervenelemente, d. h. die Nervenfasern und die Nervenzellen selbst primär befallen, während bei der sog. „echten“ Syphilis des Nervensystems das mesodermale Gewebe, also das Bindegewebe und die Gefäße primär befallen sind und die ektodermalen nervösen Elemente nur sekundär in Mitleidenschaft gezogen werden.

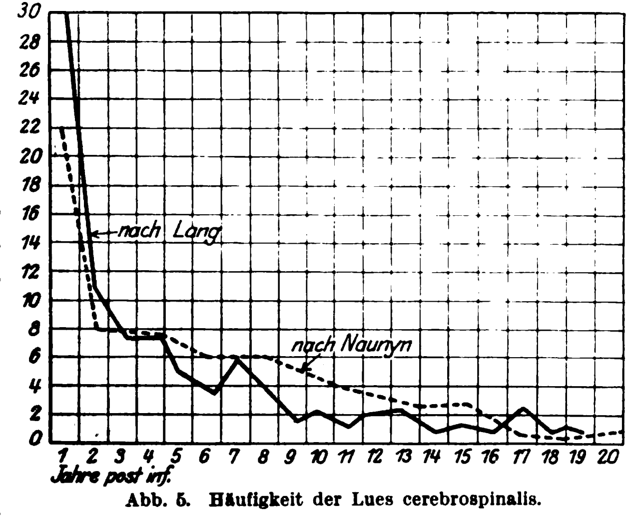


Abb. 5. Häufigkeit der Lues cerebrospinalis.

Daß das Nervensystem durch die Lues in ganz frühem Stadium erkranken kann, wissen wir seit langen Jahren, und doch ist diese wichtige Tatsache noch keineswegs Allgemeingut der Ärzte. Ich selbst habe viele Fälle gesehen, bei denen schwere cerebrale und cerebrospinale Symptome während des 1. Sekundärexanthems, ja vor demselben, ehe der Primäraffekt verheilt war, auftraten. In der Literatur sind Frühfälle sehr zahlreich. Schon Lefèvre und Lancereaux haben solche Fälle 1864 und 1866 veröffentlicht. Und bald darauf haben deutsche und französische Forscher gleichartige Fälle veröffentlicht, und trotzdem waren Fournier und Heubner früher noch der Meinung, daß nervöse Erkrankungen noch im 2. Infektionsjahre selten vorkämen. Diese Kurve soll Ihnen zeigen, was Naunyn an der Hand der Literatur und



eigener Fälle über den Intervall zwischen Infektion und Erkrankung des Nervensystems festgestellt hat. Unser Prosektor Fahr vom Barmbecker Krankenhause demonstrierte erst vor 2 Jahren einen Fall, wo 3 Monate nach der Infektion der Kranke an schwerer gummöser Meningitis zugrunde gegangen war, und Wechselmann hat vor kurzem den Fall eines russischen Offiziers mitgeteilt, der wenige Wochen nach der Infektion durch Suicid zugrunde ging und bei dem die mikroskopische Untersuchung des Gehirns eine verbreitete syphilitische Endarteriitis ergab.

Diese Tatsachen verstehen wir durchaus, wenn wir sie zusammenhalten mit dem Ergebnis der Untersuchungen über Infektiosität des Liquors kurz nach dem Eintritt der Infektion luischer Individuen. Daß der Organismus schon sehr früh infektiös ist, wiesen Delbanco und Graetz nach durch Organbreiinjektion von Tieren im Stadium der primären Lues, ebenso konnten Mulzer und Uhlenhuth Kaninchenhoden infizieren mit Liquor von Menschen, die sich noch im wassermannfreien Stadium der primären Lues befanden. Frühwald und Zalociecki fanden Spirochäten im Liquor bei frühsekundärer Syphilis. Arzt infizierte Kaninchenhoden mit Liquor spinalis im Stadium des Primäraffektes. E. Hoffmann fand die Spirochäten im Liquor bei Lues II, ebenso Dehio. Steiner und Mulzer fanden die Spirochäten bei Frühlues sogar in einem noch nicht pathologisch veränderten Liquor. Eine Analogie fanden Plaut und Steiner beim Spirosoma des Recurrens; auch hier war schon gleich nach der Infektion der Liquor befallen. Daß man mit Liquor von ausgesprochener Lues cerebrospinalis, Tabes, Paralyse Kaninchenhoden infizieren kann, ist mehrfach nachgewiesen worden.

Wir wissen heute, und das ist in der letzten einschlägigen Arbeit Fleischmanns wieder bestätigt worden, daß die früheste Anomalie im Liquor eine Druckerhöhung ist oder sein kann, daß dann die Lymphocytose auftritt, dann Phase I und zuletzt die Wassermannreaktion. Diese Erfahrungen von mir, von Dreyfus, Plaut, Hauptmann, Frühwald, Fleischmann und anderen widerlegen wohl die von Wile und Stokes gemachten Mitteilungen, daß die früheste Reaktion die Globulinreaktion sei, daß dann die Wassermannreaktion und zuletzt die Lymphocytose aufträte.

Man kann sagen, daß da, wo alle 3 Reaktionen vorhanden sind, auch eine anatomische Erkrankung der Meningen vorliegt. Delbanco und Jakob haben uns einen Fall mitgeteilt, in dem sie bei einem Neurastheniker, der bei somatisch-organisch negativem Nervenbefund Phase I und Wassermannreaktion im Liquor bot und der 4 Wochen nach der Lumbalpunktion durch Veronalvergiftung starb, Infiltrationserscheinungen in den Meningen des Hirns und Rücken-



marks fanden, die als syphilogen aufgefaßt werden mußten. Wir dürfen heute als sicher annehmen, daß in einer früher nicht geahnten Zahl — nach Fleischmann in einer Zahl, die vielleicht annähernd dem Verhältnis der Primäraffekte zur Metalues entspricht, — eine Infektion des zentralen Nervensystems vor derjenigen des Blutkreislaufes erfolgt. Ich kann mich der Ansicht von Plaut, daß in der Blut-Wassermann-negativen Periode der primären Lues der Liquor immer Wassermann-negativ sei, nicht anschließen, sondern wir müssen meines Erachtens heute als feststehend annehmen, daß in vielen Fällen die Infektion des zentralen Nervensystems bei der allgemeinen Dispersion des Virus bereits vor der Infektion des Blutes erfolgt; dabei muß es unentschieden bleiben, ob die Verschiedenheit der Infektion auf dem Grunde einer ererbten oder erworbenen Anlage, der chemischen oder mechanisch-physikalischen Reaktionsweise des einzelnen Individuums beruht oder auf dem einer Eigenart der Virulenz des Erregers oder seiner besonderen Affinität zum Nervensystem.

Damit würden wir zu der viel umstrittenen Frage der Lues nervosa kommen. Ich bespreche dieselbe hier nicht. Wer sich dafür interessiert, findet alles, was dafür oder dagegen spricht, in Steiners Inauguraldissertation und in der vor kurzem herausgekommenen 4. Auflage meines Buches. Als entschieden kann die Frage heute noch nicht gelten, es spricht aber mindestens ebenso viel dafür wie dagegen. Ein Argument, welches von den Autoren für die Annahme einer Lues nervosa verwertet wurde, kann nach Fleischmanns Erfahrungen wohl nicht mehr als stichhaltig gelten; denn Fleischmann sah bei seinem mehrjährigen Aufenthalt in türkischen Ländern, daß auch dort, wo sehr viele ulceröse Formen der Lues vorkommen, Tabes und Paralyse nicht selten sind. Dazu paßt auch die von Fleischmann festgestellte Tatsache, daß bei der ulcerösen Lues eine Erkrankung des Liquors geradezu häufig ist. Die frühere gegenteilige Ansicht beruht wohl darauf, daß Tabes und Paralyse aus äußeren Umständen nicht genügend erkannt wurden. Einen Fall, der sehr zu denken gibt, sah ich vor kurzem: Ein Kaufmann hatte sich zum erstenmal mit Syphilis infiziert vor 10 Jahren, er war geheilt worden und der Liquor war negativ geworden und war während 4 Jahren, in denen ich ihn 3 mal kontrollieren konnte, negativ geblieben. Vor 2 Jahren infizierte sich der Herr von neuem syphilitisch, jetzt war der Liquor nicht negativ zu bekommen und heute hat er sichere Symptome einer bereits bestehenden Tabes dorsalis. Liegt es angesichts solchen Falles nicht nahe, an fehlende Neurotropie der ersten Spirochäte, an Neurotropie der zweiten Spirochäte zu denken? Für eine nicht klügelnde, „primitive“ Auffassung liegt es nahe zu sagen, daß es reiner Zufall der Verteilung der Dispersion des Virus ist; es bleibt dabei aber unklar, warum bei dem einen der Prozeß ausheilt, bei dem anderen

nicht. Man kann auch nicht sagen: das jüngere Individuum werde mit der Infektion leichter fertig als das ältere, denn die meisten Paralytiker haben sich in jungen Jahren infiziert. Es wäre möglich, daß diejenigen Sekundärluiker Anwärter auf Paralyse usw. sind, bei denen der Liquor frühzeitig neben der Lymphocytose, die noch keine Liquorlues im Sinne von Nast bedeutet, Phase I und zahlreichere Plasmazellen aufweist. Wir kommen damit zu der Frage: Sind diejenigen Individuen, bei denen der Liquor früh infiziert wurde, immer Kandidaten für eine spätere Erkrankung des Nervensystems, mit anderen Worten: sind das die Paralyse- oder Tabeskandidaten? Sicher ist, daß 60% der frühen Liquorinfektionen mit oder ohne Therapie heilen. Das hat zuerst Dreyfus festgestellt. Aber Tatsache ist, daß eine Reihe von Beobachtungen vorliegen (Plaut, Eichelberg, Nonne, Wilde, Mayer u. a.), die zeigten, daß der Liquor im Sekundärstadium vor dem Beginn der organischen Nervenerkrankung normal war. Die Ansicht, die ja sehr bestechend war, weil sie einfach und klar zu sein schien, daß der Liquor des späteren Tabikers und Paralytikers vom Zeitpunkt der Infektion an nicht wieder normal wird, läßt sich heute als Gesetz nicht mehr aufstellen. Auch Plaut sagt, daß die Frage keineswegs sicher bejaht werden kann, daß die Liquorveränderungen im sekundären Stadium im Zusammenhang stehen mit den späteren syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems. Immerhin, meine Herren, ist es die Regel.

Sind die verschiedenen Liquorreaktionen nun gleichwertig für die Abschätzung, ob bereits eine syphilogene Meningitis usw. vorliegt? Nach den uns heute vorliegenden und besonders auch von Hauptmann durch sorgfältige Untersuchungen gewonnenen Erfahrungen darf man wohl sagen: die Lymphocytose ist, wenn sie nicht einen mittleren Grad überschreitet, nur aufzufassen als ein Zeichen der Abwehrbestrebungen des Organismus. Wie das makulöse und papulöse Exanthem und die anderen sekundären Erscheinungen an Haut und Schleimhäuten ein Ausdruck der Abwehr des Organismus durch Eigenkraft sind, so ist auch die Lymphocytose eine Abwehrreaktion des Nervensystems. Delbanco hat direkt von einer „Roseola der Meningen" gesprochen, und von einem klinischen Meningismus in der Frühperiode der Lues sprachen Lang und Finger schon vor fast 40 Jahren. Ein hoher Grad von Lymphocytose beweist meines Erachtens eine Meningitis; denn alle Autoren, die den Liquor im primären, sekundären und latenten Stadium der Lues untersuchten, haben hohe Lymphocytenzahlen nicht feststellen können, und andererseits findet sich bei der echten syphilitischen Frühmeningitis, wie ich neuerdings selbst wieder an 4 charakteristischen selbstbeobachteten Fällen zeigen konnte, eine sehr starke, ja zuweilen enorme Lymphocytose. Für die Recurrens-Spirochäte fanden

Plaut und Steiner, daß die Lymphocytose des Liquors eine Wirkung der frühen Invasion der Spirosomen in den Liquor war.

Die Globulin- und Eiweißreaktionen zeigen, daß die Meningen schon nicht mehr intakt sind, denn sie fehlen im Liquor der I. und II. Syphilis ohne klinisch nachweisbare Erkrankung des Nervensystems allermeistens, und gerade diese Reaktionen finden sich bei den nicht syphilogenen Nervenkrankheiten nur da, wo eben das Nervensystem organisch krank ist und fehlen bei funktionellen Neurosen durchaus.

Die Wassermannreaktion im Liquor endlich zeigt, daß die spezifische Infektion den Liquor bereits befallen hat und daß der Erreger auch in ihm den Kampf ausgelöst hat mit den Schutzkräften des Organismus.

Eine Proportionalität der Reaktionen untereinander findet sich oft, doch sind die Ausnahmen sehr häufig, so daß man nur von einer Regel sprechen kann, die viele Ausnahmen kennt. Goebel fand neuerdings, daß bei starker Weichbrodtreaktion die Mastixreaktion besonders häufig die Paralysekurve zeigt.

Der heutige Standpunkt nach der Frage zwischen Zusammenhang von Liquorveränderungen und organischer syphilogener Erkrankung des Nervensystems dürfte der sein:

1. Ausgeprägte Liquorveränderungen müssen nicht mit objektiv nachweisbaren Erscheinungen einer syphilitischen Erkrankung des Nervensystems einhergehen, nicht selten ist das nicht der Fall.

2. Objektive Zeichen nervöser Lueserkrankung können sich auch ohne Liquorveränderungen finden.

Betreffs des 1. Punktes weise ich hin auf die Untersuchungen von Kyrle an alten Prostituierten mit Lues latens: Erhebliche Liquorveränderungen fanden sich ohne objektive Erkrankung des Nervensystems. Aber auch hier fehlen noch ausgedehnte anatomische Erfahrungen, und 2 anatomische Erfahrungen, über die ich verfüge, sind nicht beweisend, weil die Katamnese fehlt.

Wohlwill untersuchte in Eppendorf systematisch das Nervensystem von Individuen, die syphilitisch infiziert waren und keine klinischen Nervensymptome boten. In mehreren Fällen konnte er zeigen, daß auch bei negativem Liquor bereits Infiltrationen der Meningen vorhanden waren, die als beginnende syphilitische Erkrankung aufgefaßt werden mußten, und ich selbst behandelte lange Jahre eine Frau, die von ihrem Manne, der später Tabiker wurde, infiziert war, die selbst später an Aortitis luica litt, aber keine objektiven nervösen Anomalien bot. 2 mal habe ich ihren Liquor untersucht und beide Male, das letzte Mal 3 Monate vor ihrem Tode, normal gefunden. Sie beging Suicid, und ich konnte das Rückenmark anatomisch untersuchen. Sie sehen an diesem Bilde, daß auch hier die Meningen Zeichen einer beginnenden syphilitischen Infiltration zeigen. (Demonstration.)

Der anatomische Ausdruck der Abwehrreaktion wird für unsere heutige Auffassung dargestellt durch die spezifischen Infiltrationsherde, die wir Gummata nennen. Diejenigen syphilogenen Erkrankungen, bei denen Entzündungsformen das Wesentliche darstellen, sind diejenigen Erkrankungen, die einer Heilung zugängig sind, das ist die „eigentliche" Syphilis cerebrospinalis, umgekehrt zeigen die therapeutisch nicht oder kaum angreifbaren Nervenkrankheiten, Tabes und Paralyse, in ihrer Reinheit diese anatomischen Abwehrzeichen nicht. Durch Untersuchungen von Binswanger, Sträussler, im besonderen Maße durch neuerdings von Jakob angestellte systematische Untersuchungen zeigt es sich jedoch, daß auch bei den Paralytikern das Hirn sich bemüht, Abwehrreaktionen zustande zu bringen. Wir sehen bei schärferer Beobachtung weit häufiger als wir früher wußten, kleine und kleinste Herde, die den ersten Beginn miliarer Gummata darstellen, aber die celluläre Abwehrreaktion genügt eben nicht, sie erliegt dem Angriff der Infektionserreger. Der Liquor zeigt das an durch die schon erwähnte schwächere Lymphocytose und Globulinreaktion bei starker Wassermannreaktion, und ist umgekehrt bei der Lues cerebrospinalis, wie Sie hörten, die Lymphocytose im allgemeinen eine starke, die Globulinreaktion und die Wassermannreaktion eine schwache. Dazu stimmt des weiteren die Tatsache, daß bei der therapeutisch refraktären reinen arteriitischen Form der Lues cerebrospinalis die Liquorreaktionen fast immer 0 oder wenigstens sehr häufig sehr schwach sind und anatomische Entzündungserscheinungen fehlen. Aber, meine Herren, verkennen Sie nicht, daß es sich sehr häufig um anatomische Kombinationen handelt und daß das natürlich in einem uncharakteristischen Verhalten des Liquors zum Ausbruch kommen muß. Damit hat die Forschung auf dem anatomischen Gebiet das bestätigt bzw. erklärt, was wir seit über 40 Jahren wissen und was Erb wohl als Erster schon vor langer Zeit gelehrt hat und was Mattauschek und Pilcz vor einigen Jahren an einem erdrückenden Material bestätigt haben: Die Syphilitiker mit häufigen und starken Symptomen an Haut und Schleimhäuten haben große Aussicht, von Tabes und Paralyse frei zu bleiben, oder anders herum: Tabiker und Paralytiker haben keine oder nur geringe sekundäre Symptome gehabt. In ansprechender Weise hat Arning kürzlich auf die Analogie zwischen Lepra tuberosa und Lepra anästhetica einerseits, Lues cerebrospinalis und Metalues andererseits hingewiesen. Ich betone, daß Ausnahmen derjenige sieht, der viel sieht. Schematisieren ist auch hier gefährlich, schematisieren tut eben nur der Mensch und nicht die Natur. Schwere Schädelveränderungen bei einer tabischen Frau, die vor wenigen Wochen bei mir zur Obduktion kam, zeige ich hier im Bilde. Ich habe in meiner Sammlung eine Reihe gleicher Fälle sowie von schweren Veränderungen am Herzen, aber das sind seltene Ausnahmen.

Dafür daß die Reaktionskräfte bei der Paralyse versagen, spricht auch eine experimentelle Beobachtung Meggendorfers. Meggendorfer fand bei Behandlung von Paralytikern mit Recurrens-Erregern, daß die Reaktion bei Paralytikern geringer war als bei anderen Geisteskranken. Auch der Blutausstrich zeigte geringere reaktive Veränderungen. In einem Fall fand Meggendorfer Spirillen im Blut an Tagen, an denen Fieber erwartet wurde, aber nicht eintrat. Das ist nach Aussage von Prof. Mühlens, einem unserer besten Kenner dieser Krankheit, bisher noch niemals beobachtet worden.

Wie steht es mit der Beeinflussung des kranken Liquors syphilogener organischer Nervenerkrankungen durch die Therapie? Die Erfahrung lehrt, daß bei der echten Lues cerebrospinalis mit den klinischen Symptomen sich auch die krankhaften Reaktionen im Liquor zurückbilden können und oft zurückbilden, und zwar ganz verschwinden, nicht nur quantitativ sich verringern. Aber, meine Herren, anderer und eigene Erfahrungen haben mich belehrt, daß auch bei der Lues cerebrospinalis das keine sichere Gewähr ist für das Ausbleiben eines Rezidivs. Wenn Fournier in seinem klassischen Buch „La Syphilis chez la femme" vor ca. 50 Jahren sagte: „La syphilis ne se meurt pas, elle dort seulement", und wenn mein Lehrer Engel-Reimers immer predigte: Die Syphilis ist eine exquisit repullulierende Krankheit, so stimmt das auch noch heute, wobei ich zugebe, daß die Fälle von abortiver Heilung der Lues heute häufiger sind als früher. Vom Liquor wissen wir: wie er spontan ausheilen kann, so kann er krank bleiben trotz Therapie. Ich kenne eine große Anzahl von Tabikern und Paralytikern, die während der primären und sekundären Periode aufs ausgiebigste und sachgemäßeste antisyphilitisch behandelt waren, und andererseits kenne ich eine Anzahl von Fällen, die die primäre und sekundäre Syphilis nur einmal behandeln ließen und die dann nicht mehr behandelt wurden, weil sie nie wieder an die Krankheit gemahnt wurden. Auch die Abortivbehandlung kann selbst vor Auftreten der Wassermannreaktion im Blut nicht mit Sicherheit auf eine Abortierung rechnen, wie mehrere Publikationen, u. a. die von Blanck-Potsdam, zeigen: 5 Wochen nach der Infektion Behandlung eines ganz frischen Primäraffektes mit 3,5 Neo-Salvarsan; 5 Wochen nach Beendigung der Kur papulosquamöse Syphilis mit meningealen Beschwerden und sehr starke Wassermannreaktion im Blut. Hier liegt ja eben das Imponderabile im Liquor, das uns immer wieder zurückführt zur Annahme einer individuellen Konstitution, die verschieden reagiert auf den Erreger, oder zur Annahme einer besonderen Art des Erregers mit einer besonderen Affinität zum Nervensystem.

Hier sind zu erwähnen die Erfahrungen von Steiner und Plaut. Diese beiden Forscher konnten zeigen, daß derselbe Recurrens-Spirochätenstamm bei verschiedenen Menschen verschieden auf Salvarsan



reagiert; bei dem einen bewirkt das Salvarsan Sterilisierung, bei anderen nicht, insofern als es bei diesen zu Rezidiven kam. Plaut und Steiner konnten ferner durch Impfversuche zeigen, daß der Liquor schon kurz vor oder kurz nach dem 1. Rezidiv infiziert war. In den Fällen, in denen die Salvarsantherapie versagt hatte, konnten sie durch Liquorimpfungen zeigen, daß der Liquor noch spirochätenhaltig war, und das in Fällen, in denen das Salvarsan frühzeitig und später ausgiebig fortgesetzt gegeben war. Es ist das die Erscheinung, die Ehrlich mit „Salvarsanfestigkeit" bezeichnete. Meine Herren, diese Erfahrungen sind ein experimentelles Analogon zu der am Menschen beobachteten klinischen Tatsache, daß das Salvarsan auf die Syphilisspirillose im Nervensystem so verschieden wirkt, und daß unser Vertrauen zur Wirkung des Salvarsans kein unbedingtes sein muß.

Es muß unsere Aufgabe sein, prognostische Anhaltspunkte zu bekommen dafür, ob eine Liquorinfektion relativ harmlos ist oder ob sie eine drohende syphilogene Erkrankung des Zentralnervensystems anzeigt. Wir wissen heute, daß die Stärke der Reaktionen und auch ihre verschiedenen Kombinationen nichts Sicheres aussagen. Vielleicht bietet uns hier die Luetinreaktion eine Hilfe. Plaut wies darauf hin, und ganz neuerdings hat Fleischmann an einem großen Material von Arnings Abteilung diese Frage bearbeitet und kommt zu dem Schluß, daß die Luetinreaktion als eine reine Immunreaktion im Sinne Muchs besagt, daß Immunkörper im Blut sich bilden. Fleischmann konnte nachweisen, daß solche Immunkörper bei einer großen Anzahl syphilitisch Infizierter schon vor der Wassermannreaktion im Blut nachweisbar sind, daß somit die Abwehrmaßnahmen des infizierten Körpers gegen das syphilitische Virus in einer nicht kleinen Anzahl von Fällen schon einsetzen, ehe Abwehrprodukte im Blute und Liquor nachgewiesen werden können. Fleischmann meint, daß Frühsyphilitiker und Sekundärsyphilitiker, die bei negativer Luetinreaktion und negativem Blutwassermann schon spezifisch pathologische Liquorreaktionen aufweisen, als die prognostisch ungünstigsten Fälle anzusehen sind, bzw. daß solche Fälle die Anwärter für die Metalues sind, während positive Luetinreaktion und isolierte Lymphocytose Tendenz zur Heilung anzeigt. Man hat auch gefragt: soll ein latenter Luiker, der nur Wassermannreaktion im Blut hat und sonst körperlich und psychisch nichts von Lues bietet, der gründlichen Kontrolle wegen lumbalpunktiert werden. Das ist Sache des Temperaments; aber eins darf man nach Fleischmanns Erfahrungen wohl sagen: Wenn der Liquor normal befunden wird und die Luetinreaktion positiv ausfällt, so darf eine Gefahr fürs Nervensystem ausgeschlossen und damit alle weiteren Lumbalpunktionen abgelehnt werden.

Feststehend ist: Mit Sicherheit erwarten dürfen wir eine Beein-



flussung des Liquors durch die spezifische Therapie in Fällen von Lues I und Lues II ohne Nervensymptome nicht; auch da zeigen Plauts und Steiners Versuche mit Recurrensspirochäten, daß oft auch eine sehr frühzeitige Salvarsaninjektion die Liquorinfektion nicht zu verhindern vermag, denn selbst nach einer Behandlung mit 5,3 Neosalvarsan konnten sie den Liquor zuweilen nicht spirochätenfrei machen. Bei der Tabes und Paralyse ist eine Beeinflussung des Liquors überhaupt nicht zu erzielen, oder es handelt sich um nur quantitatives Zurückgehen der Reaktionen, oder die Reaktionen sind einmal teilweise oder auch insgesamt negativ und werden dann wieder positiv. Das kommt bei der Tabes nicht so selten vor, bei der Paralyse halte ich das für ganz außerordentlich selten. Das Refraktärsein des Liquors gegen spezifische Therapie bei Paralytikern hat auch Kyrle als Syphilidologe vor kurzem festgestellt. Ich weiß, daß Dreyfus auf einem anderen Standpunkt steht, ebenso Gennerich und in einer Arbeit vom August 1919 Lafora. Bei manchen Fällen Gennerichs kann man durchaus zweifeln, ob es sich um Paralyse oder um Lues cerebrospinalis handelt. Aber, meine Herren, ich kann nur auf Grund meiner eigenen Erfahrungen urteilen.

Die neuesten Behandlungsmethoden der Paralyse habe ich auch mitgemacht. Das ist 1. die Knauersche Methode der intracarotidealen Injektion und 2. die Behandlung mit Malaria. Nach Knauer habe ich 30 Fälle behandelt, aber nur in 3 Fällen habe ich die Lumbalpunktion mehrere Wochen nach Abschluß der Behandlung wieder vornehmen können. Eine nennenswerte Beeinflussung der Reaktionen sah ich auch in diesen Fällen nicht. Von den 18 mit Malaria behandelten Fällen wurden einer 2. Punktion mehrere Wochen nach Abschluß der Behandlung 11 unterworfen. Davon wurde die Wassermannreaktion im Blut nur 3 mal unwesentlich beeinflußt gefunden, die Phase I-Reaktion wurde in 6 Fällen schwächer, in einem Falle wurde sie stärker, die Weichbrodtreaktion wurde unter 10 Fällen 5 mal schwächer, in einem Falle negativ, die Lymphocytose wurde in 8 Fällen schwächer; die Wassermannreaktion blieb 8 mal gleich stark, einmal wurde sie viel stärker; in 2 Fällen verschwand sie. Alles in allem ist ein Verschwinden einer der Reaktionen häufig, häufiger ein Schwächerwerden der Reaktionen, niemals ein Verschwinden aller Reaktionen zu beobachten. Dasselbe fanden auch Plaut und Steiner. Ich muß aber ausdrücklich sagen, daß ich die intralumbale Salvarsanbehandlung nur 12 mal gemacht habe, aber auch die Mitteilungen von Gennerich und Lafora können mich nicht ganz überzeugen, ebenso nicht die von Lafora zusammengestellten Erfahrungen aus der Literatur und die jüngste Arbeit von Schmelcher aus der Anstalt Illenau. Ich sagte Ihnen schon, daß ich in den 5 Fällen, die ich als geheilte Fälle von Paralyse betrachte, alle Reaktionen verschwinden sah, auch bei nach Jahren



wiederholter Untersuchung; darunter war ein Fall ganz ohne Behandlung gewesen.

Vergessen Sie aber eines nicht, was lange nicht genug beobachtet wird: Jede Lumbalpunktion stellt immer nur gewissermaßen einen einzigen Querschnitt des Gesamtbildes dar. Wer denselben Fall öfter punktiert, erlebt es oft, daß die Stärke der Reaktionen schwankt. Aber die rauhe Wirklichkeit verbietet uns, wenn man nicht äußerlich so gestellt ist, wie Gennerich es in Kiel während des Krieges war, eine Serie von Liquorbefunden bei demselben Pat. miteinander zu vergleichen. Ob Schwankungen der Liquorreaktionen, wie es für die organischen syphilogenen Nervenerkrankungen feststeht, auch bei dem sekundären und dem Latenzstadium vorkommen, vermag ich auf Grund eigener Erfahrungen nicht zu beurteilen, darüber werden wir hoffentlich aus berufenem Munde Näheres hören.

Mit der Therapie befinden wir uns jetzt in einem argen Dilemma: Die Heilung fassen wir mit Recht auf als den Sieg der Abwehrkräfte über die Infektion. Das Wechselspiel zwischen Infektion und Abwehrkräften kann ein sehr verschiedenes sein: starker Angriff, starke Abwehr: der Sieg ist möglich; starker Angriff, schwache Abwehr: die Heilung bleibt aus; schwacher Angriff, starke Abwehr: der Sieg ist sicher; schwacher Angriff, schwache Abwehr: der Ausgang ist zweifelhaft. Die Stärke der Abwehr steht im allgemeinen bei der Voraussetzung einer normalkräftigen Allgemeinkonstitution im Verhältnis zur Stärke der Infektion. Nun wird der Infektionserreger durch die Therapie geschwächt, und wir sehen deshalb den Ausdruck der Abwehrerscheinungen zurückgehen, die Exantheme auf Haut und Schleimhäuten gehen schnell zurück, ja können ganz ausbleiben, das hat auch ganz neuerdings Hauptmann für den Liquor bestätigt. Wie sich die inneren Organe, Herz, Gefäße, das lymphatische Nervensystem verhalten, d. h. ob es auch gewissermaßen ein Roseolastadium der inneren Organe gibt, wissen wir keineswegs. Die Abwehrreaktion des zentralen Nervensystems können wir erschließen durch die Beobachtung des Liquors; so hat Hauptmann ganz neuerdings mitgeteilt, daß bei sekundärer Lues mit Haut- und Schleimhauterkrankung nur 30% Liquorveränderungen zeigen, während bei sekundärer Lues mit nur Blutwassermann 60% Liquorreaktionen zeigen.

Ist es nun richtig, die Abwehrvorgänge zu schwächen? Wir stehen da vor Fragen, die uns früher nicht beunruhigten. Halten wir uns aber an Erfahrungstatsachen, so müssen wir zugeben, daß es eine Unzahl von Fällen gibt, die nach einer Kur freibleiben von palpablen Symptomen und geheilt, d. h. symptomenfrei und gesund bleiben bis ins hohe Alter und gesunde Kinder und Enkelkinder haben. Graves (St. Louis) schätzt die nach heutigen Begriffen „genügend" behandelten Fälle auf

nicht mehr als 10%! Das sind also Individuen, die nach unseren heutigen Anschauungen so gut wie gar keine Therapie gehabt haben. Solche Fälle sieht der Syphilidologe nur wenig, diese sieht der allgemeine Praktiker und von den Spezialisten der Neurologe, der sich gewöhnt hat, jeden seiner Klienten nach früherer Syphilisinfektion zu fragen. Sie werden auch die Erfahrungen des bekannten Norweger Syphilidologen Boeck kennen: Er behandelte prinzipiell die ihm anvertrauten Puellen Christianias ebenso wie die Patienten seiner Privatpraxis nicht spezifisch antisyphilitisch, und er sah den Grund dafür, daß er in Christiania viel weniger Tabes und Paralyse sah als in Bergen, wo die damals übliche spezifische Therapie durchgeführt wurde, darin, daß seine Kranken in der natürlichen Abwehr überlegen waren.

Es gehört nicht zu meinem Thema und ist auch nicht meine Aufgabe, das Hierzugehörige zu sagen. Ich meine nur, daß auch für Neurologen die Frage der richtigen Indikation und Form der antisyphilitischen Therapie heute brennender ist als sie jemals war. Eines kann ich aber als erfahrener Praktiker sagen: Isolierte Wassermannreaktion im Blut beweist keineswegs, daß das Individuum krank und infektiös sein muß. Ich kenne Dutzende Familien, wo der Vater oder die Mutter oder beide positiven Blut-Wassermann haben bei völliger Gesundheit des Körpers und des Geistes und bei gesunden Kindern. Ich kenne auch eine Familie, wo bei Wassermann-positiver Mutter von 5 Kindern 4 Wassermann-positiv sind bei körperlicher und geistiger Gesundheit, und zwar Kinder im Alter von 22—13 Jahren. Je mehr ich sehe und erfahre, desto mehr komme ich zu der Überzeugung, daß Blut-Wassermann allein keine Indikation abgeben muß für eine spezifische Behandlung, abgesehen davon, daß die Reaktion in diesen Fällen gegen eine spezifische Kur fast immer refraktär ist oder nur vorübergehend antwortet. Ich erlaubte die Verheiratung einer seinerzeit vom ersten Manne infizierten Frau mit isoliertem Blut-Wassermann mit einem gesunden Manne; der Mann blieb gesund und Wassermann-negativ, das rechtzeitig geborene Kind ist ein blühendes, Wassermann-negatives Kind, bei fortbestehendem isoliertem Blut-Wassermann der Mutter.

Ich habe auch eine kleine Serie von Fällen untersucht, die eine syphilogene Erkrankung innerer Organe (Herz, Leber, Nieren usw.) mit positivem Blut-Wassermann bei Intaktheit des Nervensystems hatten. Diese Fälle erwiesen sich als liquor-gesund. Auch daraus dürfen wir schließen, daß die Reaktionen im Liquor nicht aufzufassen sind als eine passive Mitbeteiligung an einer allgemeinen oder irgendwo sonst lokalisierten Dispersion des Virus, sondern daß sie in der Tat eine aktive Reaktion gegen eine Infektion des Liquors darstellen. So reagiert ja auch der Liquor bei Tumoren des Rückenmarks oder des Gehirns, bei multipler Sklerose, Poliomyelitis usw. nur auf Grund des lokalen or-



ganischen Nervenleidens und bleibt intakt bei organischen Erkrankungen anderer Körperorgane.

Zum Kapitel der Neurorezidive darf ich mich kurz fassen.

1. Ich will die Tatsache erwähnen, daß ich bei einer $3^1/_2$ jährigen Stellung als Sekundärarzt auf der großen Abteilung von Engel-Reimers, wo wir damals pro Jahr ca. 3000 Fälle der verschiedenen Stadien der Syphilis, ganz vorwiegend der frühen Syphilis aufnahmen, nicht ein einziges Mal solche Fälle gesehen habe. Nur eine Reihe von Fällen von Hyperämie der Papillen bis zum Übergang in leichteste Form der Neuritis optica konnte Saenger bei systematischer Untersuchung finden. Für mich steht es also fest, daß ein großer Teil der Fälle von sog. Neurorezidiven eine Folge der Salvarsanbehandlung, und zwar, wie Pette auf meiner Abteilung nachwies, einer ungenügenden Salvarsanbehandlung ist. Allerdings steht es heute noch nicht fest, was eine „genügende" Salvarsanbehandlung ist;

2. konnte auch ich feststellen, daß in den meisten Fällen der Liquor in allen Reaktionen positiv reagierte, aber keineswegs in allen Fällen, die Ausnahmen waren nicht ganz selten. Ich habe auch Fälle gesehen, in denen alle Liquorreaktionen negativ waren;

3. in nicht wenigen Fällen war die fortgesetzte antisyphilitische Therapie gegen diese Rezidive machtlos, besonders bei den Acusticuserkrankungen;

4. das Schema, das von Neisser systematisch durchgeführt und mit seiner bekannten Energie verfochten wurde, lautete:

a) Behandlung bis zum Negativwerden aller Reaktionen. Wir wissen heute, daß das in einer ziemlich großen Kategorie von Fällen nicht erreichbar ist. b) Wenn der Liquor negativ ist, ist er erst dann als geheilt zu betrachten, wenn er auch auf Provokation nicht wieder positiv wird. Wir wissen heute, daß ein spontanes Schwanken des Liquorverhaltens etwas Häufiges ist.

Meine Herren, die Provokation verstößt meines Erachtens gegen das Prinzip des Quieta non movere. Wir wissen niemals vorher, wie die individuelle Disposition des Individuums zu Liquorveränderungen bzw. zum Reagieren auf spezifische Therapie ist. Wir wissen, daß die Salvarsaninfusion schwere Symptome, die wir als Lues cerebralis bezeichnen müssen, hervorrufen kann, und wir wissen andererseits, daß sich solche Fälle zuweilen nicht wieder zurückbilden; deswegen rate ich in solchen Fällen: „hands off!". Die Nackenschläge sieht auch hier weniger der Syphilidologe als der Neurologe, und deswegen erlauben und verzeihen Sie mir wohl diese Mahnung.

Zum Thema Syphilis und Liquor spinalis gehört auch die Bewertung des Liquors durch die Kranken selbst. Der Neurologe von Ruf sieht heute viele Fälle, darunter besonders auch Ärzte, die von weit her



kommen, um sich den Liquor untersuchen zu lassen. Auch Laien bringen ihre Befunde auf Bogen und Tabellen mit und zeigen Ihnen, welche Reaktionen in der Stadt A, welche in B und welche in C positiv waren. Sie wissen zuweilen mehr von der Liquordiagnostik als manche Syphilidologen und Neurologen. Sie wollen von Ihnen wissen, ob das eine Erkrankung des Nervensystems schon bedeutet oder ob ihnen eine solche droht. Die Kranken, ich betone auch Laien, beobachten ihre Pupillen, ihre Sehnenreflexe, sie fragen nach der Infektionsmöglichkeit für Braut, Frau und Kinder, wenn sie Anomalien der Pupillenreflexe an sich konstatiert haben, auch wenn ihr Blut und ihr Liquor negativ reagiert. Sie kommen zu Ihnen, weil sie gehört haben, die Weichbrodtreaktion hätte mehr Bedeutung als die Phase I-Reaktion, und nur die Mastixreaktion könne Ausschlag geben, ob sie Paralytiker wären oder würden, und das sind alles Leute, die von Anfang an intensiv und extensiv behandelt worden sind, und denen der Rat geworden ist, regelmäßig unter Blut- und Liquorkontrolle zu bleiben.

Meine Herren, das sind für den fühlenden Arzt die schwierigsten Fälle. Dies schlägt in das Kapitel, das Merk in Innsbruck eindrucksvoll behandelt hat. Man steht da vor sehr schweren Fragen und Aufgaben. Vor allem haben Sie die Totalität des Falles ins Auge zu fassen: Nicht die Haut und Schleimhäute, die Knochen und das von dem Syphilidologen quand même zu Beforschende, sondern das Verhalten der inneren Organe, insbesondere des Zirkulationsapparates und des Zentralnervensystems ist zu studieren. Ganz besonders aber in erster Linie die Mentalität des Individuums. Haben Sie einen Kranken, der eine oder zwei Liquorreaktionen aufweist und sonst normalen Liquorbefund bietet, so stehen Sie vor dem Dilemma: Behandele ich nicht, so glaubt der Kranke etwas zu versäumen und geht zum nächsten Syphilidologen, der aktiv gestimmt ist. Behandeln Sie aber und es zeigt sich, was Sie als erfahrener Liquordiagnostiker nicht überrascht, daß solche isolierten Liquorreaktionen refraktär sind, so wächst der Kummer des Pat., der sich nun für unheilbar hält.

Eine isolierte geringe oder mittelstarke Lymphocytose können Sie unbedenklich für harmlos oder gar für einen zu begrüßenden Beweis der Abwehrkraft des Organismus bezeichnen. Dasselbe dürfen Sie auch tun, wenn die Phase I nur als Opalescenz sich erweist; darüber hinaus können Sie es nicht mehr tun und müssen je nach dem Gesamteindruck des Falles sich entscheiden, ob Sie den Fall für einen stationären erklären wollen, der auf eine stärkere Kur sich akzentuieren könnte, oder ob Sie sich zu der Annahme einer progredienten Organerkrankung des Zentralnervensystems bekennen und dann natürlich spezifisch behandeln müssen. Hier setzt die Kunst der Behandlung des kranken Menschen und nicht der Syphilis bei einem Menschen ein, oder wie Merk sagt,



hier heißt es „Menschenbehandlung oder Syphilisbehandlung". Sie begreifen, daß gerade diese Fragen sich dem Neurologen, zu dem die Neurastheniker, Hypochonder und sonstigen Psychopathen aller Schattierungen kommen, besonders oft aufdrängen. Meines Erachtens wird, seitdem die Blut- und Liquorreaktionen eine so große Rolle spielen, viel zu wenig die Konstitution, die Heredität und Mentalität des Einzelindividuums beachtet; was wir bei der Behandlung anderer chronischer Infektionskrankheiten — akuter und chronischer — als selbstverständlich betrachten, wird bei der Behandlung der Lues nicht oder zu wenig beachtet; lesen Sie, was der Amerikaner Graves in St. Louis 1920 hierüber geschrieben hat. Hüten wir uns, daß die „Reaktionen" für uns zu einer Scheuklappe werden: nicht die Reaktionen sind zu behandeln, sondern der Organismus mit aller seiner individuellen Ansprechbarkeit und Wandelbarkeit. Der Luophoben würden auch weniger, wenn nicht viele Ärzte den früher einmal syphilitisch Gewesenen bei jeder Indisposition auch ohne jede objektive Indikation und auch bei negativer Wassermann-Blutreaktion erneut mit Salvarsan behandelten. Das sehe ich oft. Jedenfalls habe ich, seitdem ich dem Studium des Liquors praktisch und theoretisch mehr nachgegangen bin, bei der Behandlung meiner Kranken weit weniger Sicherheit als ich es als angehender junger Arzt unter meinen Lehrern Erb und Engel-Reimers hatte. Es ist auch hier das alte Lied und Leid: Neue Erkenntnisse erschließen neue Zweifel. Wir haben sehr viele neue Erkenntnisse durch die Beforschung des Liquor cerebrospinalis gewonnen; hoffen wir, daß die vielen Lücken durch weitere gemeinsame Arbeit von Neurologen und Psychiatern mit den Syphilidologen allmählich sich schließen mögen. Einstweilen müssen wir noch mit dem alten Praktiker Ricord klagend ausrufen: „O Syphilis, quand seras tu comprise?"

Literatur.

Arning, Lepra und Syphilis eine Parallele. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **68/69**. 1921. — Blanck, Zur Abortivbehandlung der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 13. — Delbanco, E., Wann sezt die sekundäre Syphilis ein? Dermatol. Wochenschr. **70**. 1920. — Delbanco, E. und F. Zimmern, Zum Silbersalvarsan und zur Biologie der menschlichen Syphilis. Med. Klinik 1920, Nr. 15. — Delbanco und Jakob, Über einen Fall von Liquorlues (Nast) mit anatomischem Befund am Zentralnervensystem. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **129**. 1921. — Dreyfus, Die Beschaffenheit des Liquor cerebrospinalis — das enscheidende Moment für Prognose und Therapie in den einzelnen Stadien der Syphilis des Nervensystems. Münch. med. Wochenschr. 67. Jahrg. Nr. 48. 1920. — Eskuchen, Karl, Die Lumbalpunktion. — Fleischmann, R., Die Beurteilung der Luetinreaktion im Zusammenhange mit den Liquorveränderungen bei den verschiedenen Formen der Frühsyphilis. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **68/69**. — Fleischmann, Das Verhalten des Liquor spinalis bei den verschiedenen Stadien und Formen nichtbehandelter Syphilis. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **70**, H. 4—6. 1921. — Graves, Some principles seldom reoquired in the treatment of syphilis and the syphilitic. Med.

rec. 1920. — Hauptmann, Die Diagnose der „frühluetischen Meningitis“ aus dem Liquorbefund. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1914, Juniheft. — Kafka, V., Zur Liquordiagnostik der infektiösen, nichtluischen Meningitis. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 28. — Kafka, V., Blutforschung und Geisteskrankheiten. Med. Klin. 1920, Nr. 13. — Kafka, V., Atypische serologische Befunde bei Paralyse und ihre Bedeutung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **56**. 1920. — Kafka, V., Taschenbuch der praktischen Untersuchungsmethoden der Körperflüssigkeiten bei Nerven- und Geisteskrankheiten. — Kyrle, J., Latente Lues und Liquorveränderungen. — Untersuchungen an Prostituierten. Wien. klin. Wochenschr. **33**, Nr. 15. — Meggendorfer, Disposition zur Paralyse. Med. Klin. 1920, Nr. 12. — Meggendorfer, Über die Rolle der Erblichkeit bei der Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **65**. 1921. — Nast, Über das Problem der „Liquorlues“ (des Meningorezidivs). Arch. f. Dermatol. 1921. Festschrift für Unna. — Plaut, F., Neuere Probleme der Paralyse- und Tabestherapie. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 48. — Plaut, F., Die Wassermannsche Reaktion bei der Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **56**. — Plaut, F. und G. Steiner, Recurrensinfektionen bei Paralytikern. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **53**, H. 1/2. — Plaut, F. und G. Steiner, Über das Auftreten von Spirosomen und entzündlichen Veränderungen im Liquor bei Recurrenskranken. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **24**. 1920. — Plaut, F. und G. Steiner, Weitere Erscheinungen bei Recurrensinfektionen. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 40. — Schmelcher, Über das Verhalten des Liquor cerebrospinalis bei der artifiziellen Remission der Paralyse. Münch. med. Wochenschrift **68**, Nr. 10. 1921. — Schönfeld, W., Die Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit, ihre Methoden und ihre Ergebnisse mit besonderer Berücksichtigung der Syphilis. — Schönfeld, W., Über Befunde in der Rückenmarksflüssigkeit bei nervengesunden Menschen. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **64**, H. 5—6. 1919. — Schröder, P., Paralyse und Entzündung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **53**, H. 3—4. — Schröder, P., Der Stand der Metasyphilisfrage bei Erkrankungen des Nervensystems. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung **17**, Nr. 14. 1920. — Mayer, W., Kritisches zur Salvarsanprophylaxe der Metalues. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 3, S. 71. — Merk, L., Syphilisbehandlung oder Menschenbehandlung. Dermatol. Wochenschr. **66**. 1918.

---

2. Herren **Finger** und **Kyrle**-Wien.

Seit den grundlegenden Arbeiten Ravauts ist das Studium der Liquorveränderungen bei Syphilis eifrigst betrieben worden; Neurologen und Syphilidologen haben an einem ungemein großen Material die geheimnisvollen Wege der Infektion des Zentralnervensystems und der Entwicklung der Gewebsschädigung aufzudecken, insbesondere die Zusammenhänge zwischen den Krankheitsereignissen in der Früh- und Spätperiode der Syphilis zu ergründen gesucht. In der Tat sind auch bereits eine Reihe von Feststellungen erfolgt, die als unverrückbarer Bestand unseres Wissens bezeichnet werden dürfen; wir erwähnen nur beispielsweise die Tatsache des so gut wie gesetzmäßigen Vorkommens bestimmter Liquorveränderungen bei Paralyse und bei anderen syphilogenen Nervenerkrankungen, die Tatsache, daß sich schon im ersten



Jahre nach der Infektion bei einer großen Zahl von Syphilitikern Liquorläsionen finden, die als sicherer Ausdruck dafür angesehen werden müssen, daß Virus im Zentralnervensystem, in den Meningen festen Fuß gefunden hat, die Tatsache, daß pathologischer Liquor häufig, besonders in den Frühperioden der Erkrankung spontane Rückbildung erfahren kann und ähnliches mehr. Statistische Studien, an großen Reihen verschieden alter Syphilisfälle angestellt, waren es hauptsächlich, die uns diesbezüglich Aufklärung gebracht haben, sie mußten die schwer durchführbaren Liquordauerbeobachtungen an einzelnen Kranken, aus denen naturgemäß am besten der richtige Einblick in den Ablauf der einzelnen Geschehnisse gewonnen werden könnte, ersetzen; und der Mangel, der dieser Arbeitsmethode eo ipso anhängt, ist ja wohl mit dafür verantwortlich zu machen, daß trotz des enormen Fleißes, der für das Studium der Liquorverhältnisse bei Syphilis in den mehr als 15 Jahren seit den ersten Mitteilungen Ravauts aufgewendet wurde, noch immer nicht ein völlig abgerundetes Ganzes vor uns liegt, sondern Bruchstückwerk, das erst noch der entsprechenden Verbindung bedarf.

Wir können es nicht als Aufgabe dieses Referates betrachten, etwa die einzelnen Phasen der Entwicklung der Liquordiagnostik zu skizzieren, auch nicht auf die verschiedenen Untersuchungsmethoden und die damit gewonnenen, in der Hauptsache von allen Untersuchern mehr wenig übereinstimmend angegebenen Resultate kritisch einzugehen — erschöpfende Zusammenfassungen dieser Art aus der letzten Zeit liegen ja vor in der Arbeit Schönfelds, Gennerichs u. a. —, sondern einzelne, uns als besonders wichtig erscheinende Fragen herauszugreifen und diese an der Hand eigener Beobachtungen zu erläutern. Wir wollen in unserer Besprechung hauptsächlich jene vier Punkte berücksichtigen, die ja für den Syphilidologen wohl als das Um und Auf der ganzen Liquorfrage bezeichnet werden können: 1. Was wissen wir über den Beginn der Liquorveränderungen, liegt derselbe in der weitaus größten Zahl der Fälle tatsächlich in dem ersten oder zweiten Jahr post infectionem, mithin: werden die Grundlagen für spätere syphilogene Nervenerkrankungen in dieser Krankheitsperiode gesetzt oder kann auch späterhin noch, in der Latenzzeit, positiver Liquor auftreten? 2. Bestehen Beziehungen zwischen dem Ablauf der Luesinfektion auf der Haut und dem in den Meningen bzw. im Zentralnervensystem; d. h. besitzen wir Kenntnisse darüber, daß bestimmte Typen exanthematischer Erscheinungen oder des Verlaufs der Lues in der Sekundärperiode mit Vorliebe von Liquorveränderungen begleitet sind, denen bleibender Charakter anhaftet, die mithin als Anfangsstadien jener Läsionen anzusehen wären, wie wir sie bei der alten Lues, mit oder ohne Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems, auf-



zufinden Gelegenheit haben? 3. Welchen Einfluß hat die Therapie auf das Zustandekommen von Liquorveränderungen, wird tatsächlich viel von dem, was wir an Liquorschäden feststellen (Meningo-Neurorezidive), durch Behandlung provoziert, welcher Behandlungstypus ist diesbezüglich der gefährlichste? Wird die Zahl der Liquorpositiven bei unzweckmäßiger Salvarsantherapie größer als beispielsweise bei alleiniger Hg-Behandlung oder bei Nichtbehandlung? 4. Was können wir mit unserer Therapie bei bestehenden Liquorveränderungen erreichen? Sind wir vor allem in der Lage liquorpositive Fälle in den frühen Perioden der Syphilis mit einiger Sicherheit zu sanieren, mithin die Wurzeln für etwaige böse Zufälle in der Zukunft zu beseitigen?

Wir wollen versuchen, zu diesen Fragen an der Hand der Literatur und eigenen Materiales, das sich auf ca. $3^1/_2$ Tausend Fälle beläuft und in fast fünfjähriger, möglichst sorgfältiger Beobachtung registriert worden ist, Stellung zu nehmen, dabei gleich vorausschickend, daß es auch uns nicht gelungen ist, trotz der fast 10 000 Liquoruntersuchungen, die wir vornehmen konnten, auf alle Fragen eine völlig befriedigende und eindeutige Antwort zu bekommen, daß daher auch wir wieder, so wie andere vor uns, über zum Teil nur Unfertiges berichten können.

Was den ersten Punkt anlangt, so ist er in gewisser Hinsicht relativ kurz zu erledigen. Wie schon eingangs erwähnt, stimmen alle Untersucher, die sich mit dem Studium der Liquorveränderungen in den ersten Stadien der Lues beschäftigt haben, darin überein, daß schon sehr bald nach der Ansteckung Liquorsymptome manifest werden können, daß schon seronegative Sklerosen gelegentlich Stigmata dieser Art darbieten — kurz, daß unbehandelte Lues des ersten Jahres bereits einen großen Prozentsatz Liquorpositiver ergibt. Besonders bemerkenswert sind hier die in jüngster Zeit durch Fleischmann erfolgten Mitteilungen über das relativ so häufige Vorkommen von Liquorveränderungen bei seronegativen Primärfällen, woraus der Autor schließt, daß die Infektion des Zentralnervensystems in einer bis jetzt nicht geahnten Zahl vor der des Blutkreislaufes erfolgt. Diese Frage verdient in Hinkunft wohl die größte Beachtung und das eingehendste Studium.

Die für die Liquorpositiven des ersten Jahres angegebenen Zahlen schwanken bekanntlich zwischen 40—80%; unter der Rubrik „positiver Liquor" werden eben nicht ganz gleichartige Vorkommnisse subsumiert und darauf sind gewiß vor allem die ansehnlichen Differenzen, die in den verschiedenen Statistiken erscheinen, zu beziehen. Die einen bezeichnen den Liquor als positiv, wenn beispielsweise der Liquordruck erhöht oder der Durchschnittslymphocytenwert von ca. 5 Zellen auch nur um weniges, sagen wir bis 15, überschritten ist, ohne daß hierbei die Eiweiß-Globulinverhältnisse wesentlich geändert erscheinen — und



mit Recht, denn es besteht kein Zweifel, daß wir uns hier bereits außerhalb des Normalzustandes befinden; nur ist zwischen diesem positiven Befund und dem, der beispielsweise neben höherer Zellvermehrung beträchtlicher Eiweiß-Globulinveränderung auch bereits Wassermannreaktion zeigt, doch ein wesentlicher Unterschied, schon deshalb, weil uns die Erfahrung sagt, daß die geringgradige Lymphocytenvermehrung in einer großen Zahl der Fälle pro futuro gar nichts bedeutet, daß sich aus ihr durchaus nicht gesetzmäßig hochpositiver Liquor entwickeln muß, sondern daß sich diese spurweisen Läsionen ohne jede weitere Komplikation entweder spontan oder unter der Behandlung dauernd verlieren. Bei den Fällen aber, die in dieser frühen Zeit bereits weitgehende Liquorveränderungen einschließlich positiver Wassermannreaktion aufweisen, haben wir die Sache doch etwas anders zu betrachten; der Liquorbefund weist auf bedeutende pathologisch-anatomische Veränderungen hin und die Erfahrung sagt, daß solchen Befunden in der Regel größere Persistenz eigen ist, daß jedenfalls jenes rasche Schwinden, wie wir es von der ersten Gruppe her kennen, hier nicht das Gewöhnliche darstellt.

Die Klassifizierung der Liquorveränderungen bei frischer Syphilis (1. und 2. Jahr) ist, wie gesagt, keine ganz einheitliche und sie kann es kaum sein, weil eben durch die Eigenart der Befunde, durch das Schwanken hinsichtlich Intensität und Charakter der Veränderungen, Tempo ihrer Entwicklung und ihres Schwindens und ähnl. dem subjektiven Ermessen des Untersuchers bezüglich Einschätzung großer Spielraum gegeben ist. Irgendwelche Störung für die Lehre von den Liquorveränderungen resultiert daraus aber nicht, ob in der einen Statistik mehr positive Fälle ausgewiesen sind als in einer zweiten, da man ja mit den ganzen positiven Fällen dieser Periode punkto Prognose des weiteren Schicksals der Träger nicht allzuviel anfangen kann und zwar deshalb, weil hier eben die (spontane) Rückbildungsfähigkeit der meningealen Infektion noch eine große Rolle spielt. Hierüber haben uns ja vor allem die eingehenden Studien von Königstein und Goldberger Aufschluß gebracht, die bekanntlich bei einer Ordnung ihrer Liquorbefunde nach dem Zeitpunkt der Infektion feststellen konnten, daß die Zahl der Liquorpositiven bis zum 10. Monate allmählich ansteigt, dann aber wieder absinkt, um in der ersten Hälfte des zweiten Jahres auf die niedersten Werte zu kommen.

Wir haben in unserem Krankenmateriale unter 1699 bisher unbehandelten Fällen des ersten Jahres 315 (18,5%) Liquorpositive aufgedeckt, und zwar 84 (4,9%) mit ausgesprochen positivem Befund (WaR. ++ — +++, Goldsol ++ — +++, Eiweiß-Globulin ++ bis +++ und hohe Zellzahl), und 231 (13,6%), die geringergradige Veränderungen darboten, entweder hohe Zellzahl mit entsprechender

Eiweiß-Globulinvermehrung kombiniert ohne WaR., in der Regel aber mit positivem Goldsolphänomen, oder mäßige Zell- und Globulinvermehrungen bei eben nachweisbarer WaR. und positiver Goldsolreaktion. Alle jene Fälle, welche diesen Bedingungen nicht entsprachen, haben wir den Normalen zugerechnet; damit sind natürlich gar nicht wenige Fälle, die beispielsweise isolierte Liquordruckerhöhung, geringgradige isolierte Zell- oder Eiweiß-Globulinvermehrung oder Kombination beider aufwiesen, aus der Reihe der positiven Fälle gefallen. Die Zahl dieser ist daher in unserer Statistik wesentlich niederer als bei anderen Autoren. Wir halten dies aber für keinen Fehler, wenn wir auch nicht in Abrede stellen können, daß unter den vernachlässigten Fällen einzelne sein werden, bei denen sich die geringgradigen Liquorveränderungen später zur vollen Höhe entwickelt haben. Die meisten dieser „spurweisen" Veränderungen sind, wie die Erfahrung zeigt, ohne weitere Bedeutung, sie erfahren in der Überzahl volle Rückbildung. Ob alle höhergradigen Liquorschäden, die wir in dieser Periode antreffen, den Ausdruck dafür abgeben, daß pathologische Vorgänge im Bereiche der Meningen bereits so weit gediehen sind, daß wir mit einer gewissen Fixierung derselben zu rechnen haben, ist durchaus fraglich; auch bei ihnen spielt die spontane Rückbildungsfähigkeit gelegentlich gewiß eine Rolle. Das können wir auf Grund von Fällen behaupten, die wir beispielsweise im ersten Jahre post infectionem mit positivem Liquor gesehen, ein halbes Jahr oder später aber bei Repunktion, ohne daß inzwischen eine nach der Erfahrung irgendwie ausreichende Therapie (beispielsweise 1—2 Hg-Injektionen) angewendet worden ist, völlig negativ befunden haben. Voraussagen, ob es so oder anders in einem Falle gehen wird, läßt sich natürlich gar nichts. Den Liquorläsionen in den frühen Perioden der Erkrankung fehlt eben ein verläßliches Stigma, aus dem wir entscheiden könnten, ob es sich um fixe, mithin um profuturo bedeutungsvolle, oder um passagere Vorkommnisse handelt und dies ist ja auch der Grund, warum wir in prognostischer Hinsicht mit den Liquorbefunden aus dieser Periode nicht allzuviel beginnen können. Aufschluß über die Dignität der Veränderungen können wir erst aus dem weiteren Verlauf gewinnen, z. B. vielleicht auch aus der Resistenz gegenüber therapeutischen Maßnahmen. Davon wird ja später noch zu reden sein.

Aus den vorliegenden Erfahrungen ist also hinsichtlich des Punktes I jedenfalls so viel zu erschließen: Der Beginn der Liquorschädigung fällt in einer großen, ja wohl in der weitaus überwiegenden Zahl der Luesfälle in das erste Jahr der Erkrankung; vielleicht kann Ähnliches auch noch im zweiten oder dritten Jahr vorkommen. Eine sichere Beantwortung dieser Frage ist dadurch sehr



erschwert, daß das hierfür geeignete Beobachtungsmaterial stets ein sehr rares sein wird. Wir haben unter unseren Kranken keinen, den wir nach Punktion im ersten Jahre im zweiten oder dritten Jahre repunktieren konnten, ohne daß inzwischen irgendwelche Behandlung stattgefunden hatte; und doch wäre nur an solchem Material die Frage zu entscheiden, wie es bei ungestörter Entwicklung der Organdurchseuchung mit dem Hervortreten von Liquorkomplikationen jenseits des ersten Jahres eigentlich bestellt ist. Denn, wenn der Kranke behandelt wurde, gleichgültig wie, dann kann der Einfluß der Therapie für das verspätete Auftreten der Liquorläsion irgendwie maßgebend geworden sein. Daß es nun Fälle gibt, die beispielsweise im ersten Jahre liquornegativ, im zweiten aber nach Behandlung liquorpositiv befunden wurden, ist allgemein bekannt, jede Liquorstatistik weist mehr oder weniger derartige Beobachtungen aus. Auch wir haben sie wiederholt gesehen; wir werden davon im Abschnitt: „Einfluß der Therapie auf das Entstehen von Liquorveränderungen“ zu sprechen kommen. Die bis zum Augenblick der Punktion unbehandelten Fälle, die man vom zweiten Jahre aufwärts als liquorpositiv feststellen kann, sind für den Entscheid der Frage, wann die positive Phase eingetreten ist, gleichfalls unbrauchbar, weil man nie weiß, zu welchem Zeitpunkt die Läsion begonnen hat — kurz, darüber besitzen wir eigentlich so gut wie keine Kenntnisse, ob beim spontanen Ablauf der Luesinfektion der Liquor noch zu einer späteren Zeit als im ersten Jahre positiv werden kann. Und die Beantwortung dieser Frage wäre aus biologischem Interesse durchaus wünschenswert.

Hinsichtlich der Frage, ob in der späteren Latenzzeit, etwa im vierten oder fünften Jahre post infectionem, ein Liquor spontan positiv werden kann, liegen die Dinge etwas günstiger. Fälle der Art, daß die letzte Behandlung jahrelang zurückliegt und die Liquorkontrolle systematisch durchgeführt werden konnte, stehen doch in größerer Zahl zur Verfügung. Wenn wir die Literaturangaben (Plaut, Nonne, Kafka, Gennerich) und unsere eigenen Beobachtungen überblicken, so muß man zu dem Schlusse kommen, daß ein so spätes Auftreten von Liquorveränderungen im ganzen recht selten ist. Unter unseren im Liquor dauernd kontrollierten Fällen mit negativem Ausgangsbefund sind jenseits des zweiten Jahres nur 4 positiv geworden und zwar im dritten Jahr. Auch durch therapeutische Eingriffe scheint in dieser Zeit eine Provokation des negativen Liquors in der Regel nicht mehr möglich, was übrigens kaum anders erwartet werden kann, da ja in dieser Phase der Erkrankung der Infektionszustand durchweg bereits in eine gewisse fixe Einstellung gelangt ist. Die Tatsache, daß das Umschlagen des Liquors in die positive Phase während der

späteren Latenz allen Erfahrungen nach ein sehr seltenes Vorkommnis darstellt, scheint uns ein besonders wichtiger Punkt in der ganzen Liquorlehre zu sein, weil mit ihm die Bedeutung der Lumbalpunktion in den frühen Perioden der Syphilis als prophylaktische Methode steht und fällt. Würde das Gegenteil das Gewöhnliche darstellen, dann wäre die Liquorkontrolle in den ersten Jahren der Erkrankung nutzlos, ein negativer Befund am Ende der Sekundärperiode würde uns eigentlich gar nichts zu sagen vermögen; so aber können wir doch mit einer gewissen Sicherheit schließen, daß sich der betreffende Kranke jenseits der Gefahrenzone auftretender Liquorkomplikationen befindet.

Was nun die zweite eingangs gestellte Frage betrifft, ob irgendwelche Beziehung zwischen dem Ablauf der Luesinfektion auf der Haut und dem im Bereiche des Zentralorgans, bzw. der Meningen nachzuweisen sind, so wollen wir versuchen, zu derselben auf dem Wege von geeigneten Statistiken Stellung zu nehmen. Bekanntlich waren es schon die alten Syphilidologen, die aus der Erfahrung gewisse Beziehungen zwischen Sekundärlues und syphilogenen Spätnervenerkrankungen, besonders der Paralyse, herzustellen versuchten, die vielfach meinten, daß Lues sine exanthemate ein übles Prognosticum hinsichtlich späterer Komplikationen von seiten des Zentralnervensystems abgebe. Modern immunbiologische Forschungen haben an diese alten Erfahrungen angeknüpft (Gennerich, Hoffmann u. a.) und dieselbe auf eine wissenschaftliche Grundlage zu stellen versucht. Die Frage über Wechselbeziehungen zwischen Immunitätsvorgängen auf der Haut, die ja für den Ablauf der sekundären Erscheinungen mitbestimmend sind, und denen im Meningealbereich ist noch durchaus im Fluß und gerade statistische Erhebungen über die Liquorverhältnisse bei den verschiedenen exanthematischen Vorkommnissen vermögen hier mitklärend zu wirken. Überblickt man summarisch die Statistik der verschiedenen Autoren, so zeigt sich, daß es keine Exanthemform gibt, bei der nicht positiver Liquor gefunden worden wäre, ja daß eigentlich bei jeder Manifestationsart relativ hohe Prozentzahlen solcher Vorkommnisse festgestellt worden sind. Die höchsten Zahlen wurden bekanntlich bei Alopecie und Leukoderm, zunächst von Cyranka und Gärtner aus der Gennerichschen Abteilung, dann von einer Reihe anderer Autoren gefunden und es scheint, daß förmlich eine gewisse Gesetzmäßigkeit zwischen diesen Erscheinungen auf der Haut und meningealen Irritationen besteht. Es fragt sich nur, inwieweit diese Tatsachen, insbesondere für die Beantwortung der Frage verwendbar sind, ob man aus den Beziehungen der Hauterscheinungen zum Liquor während der Sekundärperiode irgend etwas für die

späteren Krankheitsperioden ablesen kann. Hierüber können uns Vergleichsstatistiken Aufschluß bringen; im folgenden soll eine Reihe solcher angeführt werden. Zunächst eine Statistik, die das Verhältnis von Liquorpositiven zu Liquornegativen bei den einzelnen Exanthemformen, wie sie zur Zeit der Punktion bestanden haben, erkennen läßt, es handelt sich hier durchweg um Fälle des ersten Jahres:

Unter 405 maculösen Exanthemen d. l. Jahres finden wir beispielsweise: 325 – ($> {}^3/_4 = 80{,}2\%$), 62 + ($< {}^1/_6 = 15{,}3\%$), 18 +++ ($< {}^1/_{20} = 4{,}4\%$).

Unter 322 papulösen Exanthemen d. l. Jahres: 265 – ($> {}^3/_4 = 82{,}3\%$), 44 + ($^1/_8 = 13{,}7\%$), 13 +++ ($^1/_{25} = 4{,}0\%$).

Unter 114 lichenoiden Exanthemen d. l. Jahres: 85 – ($^3/_4 = 74{,}5\%$), 22 + ($^1/_5 = 19{,}3\%$), 7 +++ ($^1/_{16} = 6{,}1\%$).

Unter 586 Schleimhautpapeln d. l. Jahres: 411 – ($< {}^3/_4 = 70{,}1\%$), 91 + ($^1/_6 = 15{,}5\%$), 84 +++ ($^1/_7 = 14{,}3\%$).

Unter 214 Kranken, die meist neben anderen Lueserscheinungen auch Leukoderm gezeigt hatten: 130 – ($^1/_2 - {}^3/_4 = 60{,}7\%$), 52 + ($^1/_4 = 24{,}3\%$), 32 +++ ($^1/_7 = 14{,}9\%$).

Unter 53 Fällen sekundärer Lues, die das Alopeciephänomen dargeboten hatten, fanden sich: 19 – ($< {}^1/_3$), 27 + ($^1/_2$), 7 +++ ($^1/_7$).

Von Fällen des zweiten Krankheitsjahres haben wir unter

12 Fällen von makulösen Exanthemen 8 –, 2 +, 2 +++,
3 „ von papulösen Exanthemen 1 –, 1 +, 1 +++,
4 „ von lichenoiden Exanthemen 2 –, 1 +, 1 +++,
55 „ mit Schleimhautpapeln 39 –, 6 +, 10 +++,
19 „ mit Leukoderm 10 –, 2 +, 7 +++ gefunden.

Im dritten und vierten Krankheitsjahre waren unter

7 Fällen von makulösen Exanthemen . . . . 5 –, 1 +, 1 +++.
6 „ von papulösen Exanthemen . . . . 2 –, 2 +, 2 +++,
4 „ von lichenoiden Exanthemen . . . . 3 –, 1 +++,
22 „ mit Schleimhautpapeln. . . . . 16 –, 1 +, 5 +++,
4 „ mit Leukoderm . . . . 2 –, 1 +, 1 +++.

Unter 39 Fällen, die sich im 5. bis 10. Krankheitsjahre befanden, konnten wir 2 makulöse und 1 papulöses Exanthem mit negativem Liquor, 11 Fälle von Schleimhautpapeln, davon 5 mit negativem, 6 mit positivem Liquor, ein Leukoderm mit negativem, 1 mit positivem Liquor und endlich 23 Gummen, davon 9 mit positivem Liquor, darunter 8 mit komplett positivem, ermitteln.

In der Gruppe von über 10 Jahre alter Lues fanden sich unter 47 Fällen 2 mit papulösen Exanthemen (1 –, 1 +), 2 mit lichenoiden Erscheinungen (1 –, 1 +), 3 mit Schleimhautpapeln (1 –, 2 +++).

1 Leukoderm mit +++ Liquor und endlich 40 Gummen, von denen 30 ($^3/_4$) negativen, 4 ($^1/_{10}$) + und 6 ($^1/_7$) +++ Liquor aufwiesen.

Als letzte Gruppe wollen wir schließlich noch 98 Fälle erwähnen, bei denen das Alter der Erkrankung unbestimmbar war. Es handelte sich dabei wie selbstverständlich durchwegs um ältere Lues: davon waren 1 makulöses und 3 papulöse Exantheme liquornegativ, 7 Fälle von Schleimhautpapeln wiesen viermal negativen, dreimal positiven Befund auf, 1 Leukoderm zeigte negative Verhältnisse; endlich 85 Gummen, von denen 70 ($^4/_5$) negativ, 6 ($^1/_{15}$) +, 9 ($^1/_{10}$) +++ waren.

Bevor wir auf die Kritik dieser Tabellen eingehen, wollen wir als Gegenüberstellung eine Statistik bringen, die Fälle enthält, die zur Zeit der Punktion *erscheinungsfrei* gewesen sind, wo wir aber *genaue Anamnesen über die Vorkommnisse während der exanthematischen Periode* erheben konnten.

Von 287 Fällen des zweiten Krankheitsjahres haben wir 177 liquornegativ, 22 + und 88 +++ gefunden.

Unter den 177 liquornegativen hatten 38 Sklerose ohne Exanthem ($> ^1/_3$), 38 ein makulöses ($^1/_5$), 27 ein papulöses ($< ^1/_6$), 9 ein lichenoides Exanthem ($^1/_{20}$), 65 Schleimhautpapeln ($< ^1/_3$) und 10 ($> ^1/_{20}$) ein Leukoderm, teilweise mit anderen Erscheinungen, überstanden.

Unter den 22 (+) positiven 1 Sklerose ohne Exanthem ($^1/_{20}$), 6 ein makulöses ($> ^1/_4$), 4 ein papulöses ($^1/_5$), 2 ein lichenoides Exanthem ($^1/_{10}$), 9 Schleimhautpapeln ($< ^1/_2$) und 1 Leukoderm ($^1/_{20}$), 1 Alopecie ($^1/_{20}$).

Unter den 88 +++ 16 Sklerose ohne Exanthem ($> ^1/_6$). 22 makulöse ($^1/_4$), 16 papulöse ($> ^1/_6$), 10 lichenoide Exantheme ($^1/_9$), 20 Schleimhautpapeln ($< ^1/_4$), 7 Leukoderm ($^1/_{12}$), 4 Alopecie ($^1/_{20}$), 3 schankriforme Papeln ($^1/_{30}$).

Von 229 Fällen des *dritten und vierten Jahres* waren 173 liquornegativ, 15 +, 44 +++.

Die Liquornegativen verteilen sich in puncto Exanthemform folgendermaßen: 29 hatten Sklerose ohne Exanthem ($^1/_6$), 49 ein makulöses ($> ^1/_4$), 16 ein papulöses ($< ^1/_{10}$), 13 ein lichenoides Exanthem ($< ^1/_{15}$), 61 Fälle hatten Schleimhautpapeln ($^1/_3$), 17 sekundäre Erscheinungen mit Leukoderm oder bloß Leukoderm ($^1/_{10}$), 4 schankriforme Papeln ($^1/_{40}$) überstanden.

Von den 15 + Fällen hatte 1 ($^1/_{15}$) Sklerose ohne Exanthem, 4 verteilen sich auf makulöse ($^1/_4$), 1 auf papulöse Exantheme ($^1/_{15}$), 8 auf Schleimhautpapeln ($^1/_2$), darunter 4 mit Leukoderm ($^1/_4$).

Unter den 41 +++ Fällen hatten 12 Sklerose ohne Exanthem ($< ^1/_3$), 7 makulöse ($^1/_6$), 7 papulöse ($^1/_6$), 1 lichenoide ($^1/_{40}$) Exantheme, 6 Leukoderm ($^1/_7$), 10 Schleimhautpapeln ($^1/_4$), 1 Myositis.

In der Gruppe 5—10 *Jahre* alte Lues haben wir 285 Fälle sammeln können, von denen 174 liquornegativ, 16 +, 95 +++ waren.



Unter den Negativen hatten 30 Sklerosen ohne Exanthem ($^1/_6$), 52 makulöse ($< {}^1/_3$), 18 papulöse ($^1/_{10}$), 3 lichenoide Exantheme ($^1/_{50}$), 66 Schleimhautpapeln ($> {}^1/_3$), 1 Leukoderm, 3 schankriforme Papeln, 6 Gummen ($< {}^1/_{25}$), darunter dreimal nebst anderen Erscheinungen, überstanden.

Unter den 16 +: 6 makulöse ($> {}^1/_3$), 2 papulöse Exantheme ($^1/_8$), 8 Schleimhautpapeln ($^1/_2$), darunter 3 mit Leukoderm ($^1/_5$).

Unter den 95 +++: 16 Sklerose ohne Exanthem ($^1/_6$), 27 makulöse ($< {}^1/_3$), 8 papulöse ($^1/_{12}$), 7 lichenoide Exantheme ($> {}^1/_{15}$), 36 Schleimhautpapeln ($> {}^1/_3$), darunter 1 mit Leukoderm ($^1/_{100}$), 1 Gumma ($^1/_{100}$).

Die letzte Gruppe endlich umschließt Fälle, deren Infektion 10 bis 20 Jahre zurücklag: Hier konnten wir 213 Fälle ermitteln, unter ihnen 109 mit negativen, 21 mit +, 83 mit +++ Liquor. Die Verteilung auf die einzelnen Exanthemgruppen ergibt:

1. 31 makulöse ($< {}^1/_3$), 17 papulöse ($^1/_6$), 4 lichenoide ($^1/_{25}$), 43 Schleimhautpapeln ($^2/_5$), darunter 14 mit Leukoderm nebst anderen Erscheinungen ($^1/_8$), 14 Gummen ($^1/_7$).

2. 9 makulöse ($< {}^1/_2$), 3 papulöse ($^1/_7$), 1 lichenoide ($^1/_{20}$), 6 Schleimhautpapeln ($< {}^1/_3$), darunter 2 mit Leukoderm ($^1/_{10}$), 1 Alopecie, 1 Gumma.

3. 25 Sklerosen ohne Exanthem ($< {}^1/_3$), 21 makulöse ($^1/_4$), 9 papulöse ($^1/_9$), 0 lichenoide, 26 Schleimhautpapeln ($< {}^1/_3$), darunter 7 mit Leukoderm ($^1/_{12}$), 1 Alopecie, 1 Gumma.

Was können wir nun aus diesen Tabellen ablesen? Zunächst wohl nur ein negatives Resultat: *Der Verlauf der Lueserscheinungen auf der Haut während des Sekundärstadiums gestattet uns keinerlei sicheren Hinweis auf die Vorgänge im Bereiche der Meningen.* Auch Schäber ist unlängst zu demselben Resultat gekommen. *Bei allen Manifestationsarten der sekundären Syphilis finden sich Liquorkomplikationen in relativ großer Häufigkeit, eine gewisse Prävalenz ergeben vielleicht die Fälle mit Schleimhautpapeln und Leukoderm.* Das *Überstehen irgendeiner der Erscheinungsformen scheint aber für das endgültige Verhalten des Liquors viele Jahre post infectionem kaum wesentlich bedeutungsvoll.* Bei unseren katamnestischen Studien haben sich greifbare Unterschiede zwischen Liquorpositiven und -negativen mit verschiedener Verlaufsart des Sekundärstadiums weder in den einzelnen Gruppen noch zwischen denselben ergeben, insbesondere müssen wir konstatieren, daß unter den alten Luesfällen mit hochpositivem Liquor genug festzustellen waren, die in der Sekundärzeit reichliche Exanthemattacken vom verschiedensten Typus absolviert hatten. Allerdings muß ja hierzu bemerkt werden, daß diese Fälle durchwegs behandelt worden sind, daß demnach mit

ein Faktor gegeben ist, der die Beurteilung der ganzen Angelegenheit wesentlich erschwert. Zur eindeutigen Erledigung der gestellten Frage, inwieweit der Ablauf der meningealen Infektion unter dem Einfluß des Ablaufes der Lues am Integument, id est der Immunitätsvorgänge im Bereiche des Hautorgans, steht, wäre eigentlich ja nur die spontan ablaufende Lues verwendbar, ein Material, das aber nie in hinreichender Menge für Studienzwecke zur Verfügung stehen wird. Alle statistischen Erhebungen der Art, wie wir sie hier vorgebracht haben, besitzen demnach nur bedingten Wert, so viel vermögen sie uns aber wohl zu sagen: Das Auftreten von Liquorläsionen bei Syphilis, wie wir sie zu beobachten Gelegenheit haben, scheint zunächst von der Art des Ablaufes der sekundären Erscheinungen ziemlich unabhängig zu sein. Inwieweit die Art der Therapie eine Rolle spielt, ist ja nun allerdings eine ganz andere Frage, wir werden auf sie später noch zurückkommen.

Ein paar Worte noch zur Frage: Tertiäre Haut-Schleimhaut-Lues und Liquor. Sie muß uns deshalb besonders interessieren, weil ja seit alters her vielfach die Ansicht vertreten wird, daß zwischen gummösen Erscheinungen am Integument und metaluischen Prozessen ein gewisses Ausschließungsmoment besteht. Diesbezügliche Liquorstudien einzelner Autoren (Ravaut, Gennerich, Königstein und Goldberger, Cornaz) haben in der Tat ein relativ seltenes Vorkommen pathologischen Liquors bei solchen Prozessen ermittelt. Allerdings finden sich auch gegenteilige Angaben (beispielsweise Kohrs, Fleischmann). Wir selbst konnten bei 150 Fällen von floriden Gummen und 18, die Gummen in der Anamnese aufwiesen, den Liquor kontrollieren. In der ersten Gruppe hatten 116 ($^3/_4$) negativen, 11 ($^1/_{14}$) + und 23 ($^1/_7$) +++, in der zweiten 15 ($^5/_6$) negativen, 1 + und 2 +++ Liquor; unter 150 Fällen von floriden Gummen hatten demnach etwas weniger als $^1/_4$ positiven Liquor. Wenn wir dazu noch bemerken, daß 10 dieser positiven Fälle metaluische Symptome (Vollbild, Formes frustes der Tabes) aufwiesen, erscheint damit die Annahme irgendeines gesetzmäßigen Ausschließungsmomentes im früher erwähnten Sinne durchaus zweifelhaft. Die differenten Ergebnisse unserer Untersuchungen sowie der Kohrs, Fleischmanns gegenüber denen der zitierten Autoren sind wohl teils auf das relativ kleine Material zu beziehen, das letzteren zur Verfügung gestanden hat, zum Teil aber liegt dies wohl auch, wie einer von uns (Kyrle) in einer demnächst erscheinenden Arbeit ausführlich dargetan hat[1]), in dem zur spontanen Rückbildung neigenden Charakter der Liquorveränderungen bei Gummösen, was das Resultat der Untersuchung mit vom Zeitpunkte der Liquorkontrolle abhängig macht. Wir haben bei 6 Gummösen die positive Lum-

[1]) Indessen erschienen: Graefes Archiv 105, Festschrift für E. Fuchs.

balflüssigkeit völlig negativ werden gesehen, ohne daß die Therapie hierbei irgendwie besonders energisch gewesen wäre; übrigens ist bekannt, wie wenig man in der Regel bei alten positiven Liquorfällen selbst mit sehr energischer Therapie hinsichtlich Beeinflussung des Liquors erzielt. Wir meinen, daß dem spontanen Abklingungsvermögen des Liquors hier eine große Rolle zufällt, und da wir Gelegenheit hatten, bei unseren Gummösen dieses Phänomen relativ so oft übereinstimmend zu beobachten, scheint uns die Berechtigung gegeben, diesbezüglich geradezu von einem gesetzmäßigen biologischen Verhalten zu sprechen. Unserer Erfahrung nach besteht für Tertiärsyphilitische mit positivem Liquor große Aussicht, entweder völlig spontan oder unter Mithilfe selbst relativ geringer therapeutischer Maßnahmen denselben zu verlieren; wahrscheinlich sind es die eigenartigen Immunitätsverhältnisse im Bereiche des Integumentes, die diesbezüglich ihre Wirkung zu entfalten vermögen. Unsere Statistik von 18 Fällen, in deren Anamnese sich Gummen der Haut gefunden haben, mit 15 negativen und 3 positiven Liquorbefunden, also nur mehr mit $^1/_6$ positiven gegenüber $^1/_4$ der ersten Gruppe, läßt sich wohl nur durch das spontane Abklingen des Liquors in einigen dieser Fälle erklären. Wir wollen dieses Kapitel nicht schließen, ohne darauf hinzuweisen, daß zur Klärung der hier aufgerollten Frage Studien über die Gesetzmäßigkeiten der Luetin-Kutireaktionen in den einzelnen Stadien der Erkrankung vielleicht weitgehend beitragen können. Fleischmann hat ja diesbezüglich jüngst sehr interessante Beobachtungen veröffentlicht.

Die dritte der eingangs gestellten Fragen, inwieweit therapeutische Einflüsse das Auftreten von Liquorkomplikationen provozieren können, steht seit langem im Mittelpunkte des Interesses, besonders mit Rücksicht auf die Anwendung des Salvarsans. Zahlreiche Mitteilungen liegen, wie bekannt, zu diesem Gegenstande vor. Vor allem verdanken wir Gennerich hier wertvolle Arbeit und wohl jeder Autor, der den Liquorveränderungen bei Syphilis sein Augenmerk zuwendet, sieht sich gezwungen, zu diesem Problem Stellung zu nehmen. Ohne auf irgendwelche Einzelheiten aus der Literatur eingehen zu müssen, läßt sich der diesbezüglich von allen Autoren so ziemlich übereinstimmend eingenommene Standpunkt dahin präzisieren, daß bei Verwendung des Salvarsans im Sekundärstadium der Syphilis mit einem gehäuften Vorkommen von meningealen Irritationen gerechnet werden muß. Aus allen Statistiken geht bei den in der üblichen Weise mit Salvarsan behandelten Fällen die Zunahme der Meningo- und Neurorezidive hervor, wenn auch hinsichtlich der Häufigkeit verschiedene Zahlen angegeben

werden. Unter den ursächlichen Momenten, auf welche diese bedeutsamen Vorkommnisse bezogen werden, wird durchwegs ein Umstand als Hauptfaktor bezeichnet: die ungenügende Behandlung mit Salvarsan; zu geringe Salvarsandosen führen zu dem Konträreffekt im Sinne Ehrlichs, „Reiz"kuren, „An"behandlung mit Salvarsan seien das Gefährlichste für die Provokation von Meningorezidiven. Zu dieser Auffassung wollen wir nun wieder versuchen, an der Hand unseres eigenen Beobachtungsmateriales Stellung zu nehmen.

Es kann dabei natürlich nicht unsere Absicht sein, etwa über die prozentuelle Häufigkeit der Meningorezidive in unserem Material zu berichten — derartige Feststellungen sind bei der Unmöglichkeit, ein irgendwie größeres Material in Dauerbeobachtung zu halten, von vornherein ausgeschlossen —, sondern wir wollen an der Hand von lückenlos beobachteten Fällen, allerdings nur kleinen Reihen solcher, über die wichtigsten der hier interessierenden Punkte Aufschluß gewinnen.

Zunächst die Fälle des ersten Krankheitsjahres: Hier verfügen wir über 57 Dauerbeobachtungen, von diesen blieben 29 im Liquor negativ, d. h. der Ausgangsbefund am Beginn der Therapie um das 3. oder 4. Monat post infectionem war auch am Ende des Jahres, nachdem einmal oder öfter behandelt worden war, derselbe. 28 Fälle von ihnen waren positiv geworden, und zwar 3, die mit Hg allein, 11 mit Hg + wenig Salvarsan (weniger als 3 g) und 11 mit Hg + viel Salvarsan behandelt worden sind, dazu kommen noch 3 Fälle, die im Verlauf des Jahres mehrmals behandelt worden sind, und zwar 2 mit wenig, 1 mit viel Salvarsan.

Durch 2 Jahre im Liquor ununterbrochen kontrollierte Fälle können wir 115 verwenden; sie waren insgesamt bei der ersten Punktion am Beginne der ersten Kur negativ und sind entweder einmal oder öfters im Verlaufe des 1. und 2. Jahres im Liquor kontrolliert worden. 84 von ihnen waren während der ganzen Beobachtungszeit negativ geblieben; nach der Vorbehandlung: 11 ($= > 1/8$) mit Hg allein, 30 ($= > 1/3$) mit wenig, 43 ($= 1/2$) mit genügend Salvarsan; 31 ($1/4$) hingegen positiv geworden, und zwar mit Rücksicht auf die durchgeführte Behandlung: 3 Fälle ($= 1/10$) nach Hg allein, 12 ($= > 1/3$) nach Hg + wenig Salvarsan, darunter 4, die mehrmals mit wenig Salvarsan gespritzt worden waren, und 16 ($= 1/2$) Fälle, die neben Hg viel Salvarsan (darunter 3 wiederholt) erhalten haben.

Durch 3 Jahre sind 43 Fälle dauernd kontrolliert. Davon sind nur mehr 4 im 3. Jahr liquorpositiv geworden, davon 1, der im 1. Jahr mit Hg allein, 2, die öfter mit wenig Salvarsan + Hg und 1, der wiederholt mit viel Salvarsan gespritzt worden ist.

Diese Beobachtungen bestätigen bereits Bekanntes, zunächst, daß negativer Liquor, am Beginn der Sekundärperiode erhoben,



noch nicht sagt, daß damit schon jede Gefahr einer späteren Liquorkomplikation vorüber ist. Liquorläsionen können erst verspätet, häufig, wie aus unserer Statistik hervorgeht, erst im Verlaufe des 2. Jahres, manifest werden trotz Behandlung, ja, wie es scheint, durch dieselbe gelegentlich geradezu gefördert. Im 3. Jahre wird das Hervorkommen von Liquorschäden schon rar, in den weiteren Jahren scheint dies dann überhaupt zur größten Seltenheit zu gehören. Wir selbst verfügen über keine einwandfrei positive Beobachtung, trotzdem wir eifrigst danach gefahndet und gar nicht wenige für Beurteilung dieser Frage geeignete Fälle untersucht haben.

Die Zahlen, welche wir für die in den ersten 2 Jahren positiv gewordenen Fälle erhoben haben, sind relativ groß, sie stellen natürlich nicht im entferntesten den Ausdruck für das prozentuelle Vorkommen derartiger Ereignisse überhaupt dar. Es handelt sich hier in gewissem Sinne ja nicht um Zufallszahlen, die bei einem großen Material schließlich das richtige Verhältnis geben müßten, sondern um bedingte Zahlen, bedingt dadurch daß viele der positiven Fälle wegen der den Kranken selbst auffallenden Symptome ins Spital kommen, während die entsprechenden negativen viel häufiger der Behandlung entgingen. So zeigten von den 28 unter unseren Augen im 1. Jahre positiv gewordenen 15 Nervensymptome, davon 7 Kopfschmerzen, 8 Augenmuskel- oder Facialislähmung. Ob alle Fälle, die wir beispielsweise am Ende des 2. Jahres als positiv geworden entdeckt haben, bis zu diesem Zeitpunkte tatsächlich völlig negativ gewesen sind, läßt sich aus den Beobachtungen nicht eindeutig entscheiden; und gerade darüber Genaues zu wissen, wäre von großem Interesse, weil ja davon die Beantwortung der grundsätzlich wichtigen Frage abhängig ist, ob Virus, das bei der hämatogenen Aussaat in der Primärperiode in die Meningen gelangt, dort lange Zeit liegenbleiben kann, ohne irgendwelche Äußerungen zu veranlassen, die sich im Liquor spiegeln, oder ob wir mit einer wiederholten hämatogenen Aussaat, i. e. mit der Möglichkeit zu rechnen haben, daß auch später immer noch Virus in die Meningen hineingeschwemmt werden kann. Gennerich u. a. nehmen ja bekanntlich derartiges an. Wir glauben, daß die einmalige hämatogene Aussaat die Regel ist, das Gegenteil nur ganz ausnahmsweise zutrifft. Das von uns so oftmals beobachtete späte Auftreten von Liquorveränderungen scheint uns nicht gegen eine solche Annahme zu sprechen, da wir ja nicht entscheiden können, ob die Fälle mit negativem Anfangsbefund nicht doch im Verlauf der Behandlung geringgradige Liquorveränderungen absolviert haben, die auf das Vorhandensein von Virus hingewiesen hätten. Zu solcher Auffassung muß man gelangen, wenn man sieht, daß die Zahl der völlig negativen Liquores bei frischer sekundärer Lues eine wesentlich kleinere wird, wenn man nicht vor der Kur, sondern



erst nach Beginn derselben, also gewissermaßen nach Provokation im Sinne Gennerichs, punktiert. Hätten wir unsere erst später positiv gewordenen Fälle zum erstenmal nach vorangegangener Provokation untersucht, dann würden wir darunter wahrscheinlich gar nicht wenige gefunden haben, die wir anders zu begutachten hätten, von denen wir sagen müßten, daß sie schon das erstemal als Träger von Spirochäten in den Meningen stigmatisiert waren. Wir sind auf diese Verhältnisse etwas ausführlicher eingegangen, um zu zeigen, wie schwierig die Fragen liegen und wie alle diesbezüglichen, auf den ersten Blick noch so überzeugend scheinenden Statistiken doch nur sehr beschränkten Einblick in diese Geheimnisse gestatten.

Eines geht aus unseren Beobachtungen aber wohl sicher hervor: Das 1. Jahr nach der Infektion ist für die größte Zahl der Fälle der Termin, in dem die Liquorveränderungen hervortreten. Prozentuell haben wir unter den positiv gewordenen Fällen weitaus die meisten im Verlaufe dieser Zeit festgestellt. Der Zufall kann für das Zustandekommen dieser Zahlen kaum eine Rolle spielen. Dabei wird ja für einen gar nicht geringen Teil jener Fälle, die wir im 2. Jahr positiv befunden haben, der Beginn der Liquorläsion schon in das 1. Jahr reichen; es versteht sich von selbst, daß eine genaue Entscheidung diesbezüglich in jedem Falle nicht möglich sein kann, da ja die Punktionen in der Regel doch nicht so häufig vorgenommen werden können, wie es zur genauen Entscheidung notwendig wäre. Für die Fälle des 3. Jahres liegt die Sache diesbezüglich einfacher, da wir aus einem oder zwei negativen Befunden während des 2. Jahres den Termin des späteren Positivwerdens sicher bestimmen können. Dasselbe gilt natürlich auch für die späteren Krankheitsjahre. Und aus solchen länger genau kontrollierten Fällen hat sich nun eben ermitteln lassen, daß mit der Möglichkeit des Auftretens positiver Liquorveränderungen jenseits des 2. Krankheitsjahres gerechnet, daß dieses Ereignis aber, verglichen mit dem Analogon in den ersten 2 Jahren, als Seltenheit bezeichnet werden muß.

Nun die Frage: Therapie und Provokation von Liquorläsionen! Daß ein Zusammenhang in dieser Richtung besteht, daran zweifelt heute wohl kaum jemand; Beobachtungen der Art, daß negativer Liquor knapp nach Einsetzen von Therapie deutliche Veränderungen im Sinne des Beginnes der positiven Phase zeigen kann (Provokationsversuch Gennerichs), sprechen eindeutig dafür. Ob sich ein komplett positiver Befund entwickelt, etwa mit klinischen Symptomen von seiten des Nervensystems (Neurorezidive), oder ob es bei geringgradigen, passageren Charakter tragenden Liquorveränderungen bleibt, ist von untergeordneter Bedeutung gegenüber dieser prinzipiell wichtigen Tatsache. Daß das Salvarsan ein gefährlicheres Provokations-



mittel darstellt als beispielsweise das Hg, daran zweifelt heute kaum jemand mehr; der höheren Wirksamkeit scheint hier das erhöhte Provokationsvermögen parallel zu gehen. Zu dieser Auffassung kommen ziemlich übereinstimmend alle Autoren, die Vergleichsstatistiken zwischen mit Hg allein und mit Salvarsan behandelten Fälle aufstellen. Aus unserem eigenen Material können wir für diese Frage folgendes beibringen: Unter 297 Fällen des 2. Krankheitsjahres waren 184 im Liquor negativ, 24 zeigten schwach positiven und 89 komplett positiven Befund. Hinsichtlich Therapie: Von den negativen waren: 31 ($^1/_6$) mit Hg allein, 81 ($< ^1/_2$) mit Hg + wenig Salvarsan, 72 ($> ^1/_3$) mit Hg + viel Salvarsan, von den 24 schwach +: 4 ($^1/_6$) mit Hg allein, 12 ($^1/_2$) mit Hg + wenig Salvarsan, 8 ($^1/_3$) mit Hg + viel Salvarsan; von den 89+++: 17 ($^1/_5$) mit Hg allein, 41 ($< ^1/_2$) mit Hg + wenig Salvarsan, 31 ($> ^1/_3$) mit Hg + viel Salvarsan behandelt worden.

3 und 4 Jahre alte Fälle: Hier verfügen wir über 229 Beobachtungen, davon waren liquornegativ 173, + 15, +++ 41. Hinsichtlich Therapie:

Von den 173 negativen waren: 47 ($> ^1/_4$) mit Hg allein, 74 ($< ^1/_2$) mit Hg + wenig Salvarsan, 52 ($< ^1/_3$) mit Hg + viel Salvarsan; von den 15 schwach +: 4 ($> ^1/_4$) mit Hg allein, 8 ($^1/_2$) mit Hg + wenig Salvarsan, 3 ($^1/_5$) mit Hg + viel Salvarsan; von den 44 +++: 18 ($< ^1/_2$) mit Hg allein, 17 ($< ^1/_2$) mit Hg + wenig Salvarsan, 6 ($^1/_7$) mit Hg + viel Salvarsan behandelt worden.

5—10 Jahre alte Fälle: Gesamtzahl 286. Liquornegativ waren davon 174, schwach + 17, +++ 95. Hinsichtlich Therapie:

Von den 171 negativen waren: 106 ($< ^2/_3$) mit Hg allein, 59 ($^1/_3$) mit Hg + wenig Salvarsan, 6 ($^1/_{30}$) mit Hg + viel Salvarsan; von den 17 +: 16 mit Hg allein, 1 mit Hg + wenig Salvarsan; von den 95 +++: 82 ($^4/_5$) mit Hg allein, 11 ($> ^1/_{10}$) mit Hg + wenig Salvarsan, 2 ($^1/_{50}$) mit Hg + viel Salvarsan behandelt worden.

10—20 Jahre alte und ältere Fälle: Gesamtzahl 261, davon bis auf 3 Fälle alle mit Hg allein behandelt.

Liquornegativ waren 158, schwach + 20, +++ 83.

Aus diesen Tabellen geht zunächst hervor, daß *es unter den Fällen, die mit Hg allein behandelt worden sind, wohl auch genug Liquorpositive gibt, insbesondere in unseren Rubriken der alten Lues treten viele derartige auf*; darin liegt durchaus nichts Überraschendes; niemand glaubt, daß durch Hg-Behandlung *allein* die Sanierung des Liquors etwa häufiger gelänge als durch Salvarsan, demnach bei älterer, mit Hg durchbehandelter Lues an und für sich geringere Zahlen von Liquorpositiven gefunden werden müßten. Dabei sei noch bemerkt, daß wir aus den ermittelten Verhältniszahlen zwischen positiven und negativen Fällen bei der alten



Lues (10, 20 Jahre) nicht ohne weiteres auf das prozentuelle Verhältnis solcher Vorkommnisse überhaupt schließen können, weil ja doch, wie früher erwähnt, aus bestimmten Gründen in den späteren Jahren verhältnismäßig zuviel positive Liquorfälle zur Untersuchung kommen. Die Frage, ob bei Hg-Therapie Liquorläsionen vorkommen, ist es übrigens gar nicht, die uns hier primär interessiert (daran zweifelt kaum jemand), sondern ob sie bei Salvarsanbehandlung öfter vorkommen, ist das Wesentliche, und dies geht aus unseren Berechnungen eigentlich nicht eindeutig hervor. Unter 89 komplett positiven Liquorfällen des zweiten Krankheitsjahres war $^1/_5$ mit Hg allein, etwa $^1/_2$ mit Hg + wenig Salvarsan und $^1/_3$ mit Hg + viel Salvarsan behandelt worden, in Prozente umgerechnet 19,1%, 46% und 34,8%. Bei diesen Zahlen käme die Hg-Behandlung sehr gut weg; wenn wir aber eine Statistik von Liquornegativen derselben Altersperiode gegenüberstellen, so waren von 184 Liquornegativen 31 mit Hg allein, 81 ungenügend mit Salvarsan und 72 ausreichend mit Salvarsan behandelt, d. i. $> ^1/_6$, $< ^1/_2$ und $> ^1/_3$ oder 16 9%, 44% und 39%. Aus diesen beiden Berechnungen läßt sich eigentlich nur ablesen, daß unter den Liquornegativen der Prozentsatz der ausreichend mit Salvarsan Behandelten größer ist als unter den Liquorpositiven; die absolute Zahl der Hg-Fälle aus beiden Gruppen ist gering, man darf daher nicht ohne weiteres Relationen zu den beiden anderen Kategorien herstellen. Die schlechtesten Resultate bringt jedenfalls die ungenügende Salvarsanbehandlung; dies entspricht ja auch der allgemeinen Meinung, nur darf man nicht außer acht lassen, daß es sich niemals recht bestimmen läßt, was für den betreffenden Fall ein ungenügendes Salvarsanmaß ist. Mit schematischen Annahmen, daß Gesamtmengen etwa unter 3 g als ungenügend zu betrachten sind, kann niemals das Richtige getroffen werden, weil ja das individuelle Moment eine zu große Rolle spielt. Mengen, die für den einen ausreichend sind, können für den zweiten, ganz gleichartigen Fall ungenügend sein, das liegt in der Natur der Sache; hiervon wird man auch immer wieder durch Fälle überzeugt, die nur „Reiz"kuren absolviert haben, bei deren Kontrolle man positiven Liquor erwartet und die negativen Befund zeigen. In jedem großen Material finden sich Fälle dieser Art genug, auch wir sind auf sie oft genug gestoßen. Andererseits kann man ja auch nicht an Beobachtungen vorübergehen, wo trotz sehr intensiver Salvarsantherapie Liquorkomplikationen manifest geworden sind, kurz hier liegen die Dinge durchaus nicht gesetzmäßig. Trotz dieser Feststellung sind aber auch wir der Meinung, daß man über die Klippe, durch therapeutische Maßnahmen im Liquor Schaden anzurichten, am besten durch möglichst energische Salvarsanbehandlung in der frühen Sekundärperiode hinwegkommt. Den zahlen-



mäßigen Beweis hierfür zu erbringen, wird stets schwierig bleiben, da eben immer die hierzu nötigen großen Vergleichsstatistiken anders behandelter Fälle mangeln werden. Besonders gilt dies hinsichtlich der reinen Hg-Behandlung.

Unsere Erkenntnisse in diesem Kapitel müssen also im ganzen wohl als beschränkte bezeichnet werden; insbesondere ist ein wichtiger Punkt noch gar nicht befriedigend zu beantworten, nämlich inwieweit überhaupt meningeale Reaktionen im Sekundärstadium einen Hinweis für das Auftreten metasyphilitischer Prozesse in der Zukunft abzugeben vermögen, ob es also stets als sehr ungünstiges Symptom aufgefaßt werden muß, wenn sich bei einem Kranken während der Sekundärperiode unter der Behandlung positiver Liquor entwickelt. Die Mehrzahl der Autoren, insbesondere Gennerich, glauben diese Frage mit Ja beantworten zu müssen, und es sind auch Stimmen laut geworden, die befürchten, daß wir bei Zunahme der Meningorezidive mit einer Zunahme der Metalues zu rechnen haben werden. Die Beobachtungen an unserem Materiale gestatten uns dermalen weder nach der einen noch nach der anderen Richtung einen bindenden Schluß. So viel glauben wir aber doch sagen zu dürfen: nicht für jeden Fall, dem wir im Sekundärstadium mit hochpositivem Liquor begegnen, wird dies zwingend pro futuro etwas Ungünstiges bedeuten müssen. Wir haben Fälle genug gesehen — aus der Statistik, die wir im vierten Abschnitt beibringen, wird dies hervorgehen —, die durch längere Zeit hochpositiven, gegenüber therapeutischen Maßnahmen resistenten Liquor gezeigt, schließlich aber denselben doch völlig verloren haben und durch Jahre hindurch mit negativem Befund in unserer Beobachtung stehen. Wir gewinnen auf Grund unserer systematischen Liquorbeobachtungen immer mehr und mehr den Eindruck, daß spontan oder unter der Therapie besonders stürmisch hervortretende meningeale Reaktionen eher zur Rückbildung zu bringen sind als Liquorläsionen, die sich schleichend entwickeln, die längere Zeit brauchen, bis sie sich in voller Höhe präsentieren. Für diese erste Gruppe glauben wir in ähnlicher Weise, wie dies Kafka getan hat, annehmen zu dürfen, daß die Gefahr für Metalues gering ist. Diesbezüglich liegt ja die biologische Vorstellung nahe, daß das in die Meningen eingedrungene Virus um so eher eliminiert werden wird, je intensiver, je früher sich das Gewebe an dem Abwehrkampf beteiligt, und die starken Liquorveränderungen, im raschen Tempo hervorkommend, wären der Ausdruck dafür. Mit diesem Hinweis ist die angezogene, im ganzen so wichtige Frage der Beziehungen zwischen Liquorveränderungen im Sekundärstadium und in den späteren Perioden der Lues natürlich nicht erledigt; so sehr auch wir der Meinung sind, daß positiver Liquor in der Sekundärperiode

oder *Latenzzeit als höchst bedeutsames Zeichen gewertet werden muß*, glauben wir doch andererseits nicht, daß damit *ausnahmslos* ein Prognosticum hinsichtlich Metalues gegeben ist. Und in dieser Auffassung werden wir durch Liquorbeobachtungen gerade an älterer Lues bestärkt. Wie soll man beispielsweise glauben, daß 40 Jahre alte Luesfälle (wir haben zwei solche beobachtet) mit komplett positivem Liquor und negativem Nervenbefund noch die Metalues zu fürchten haben? Hier ist doch die Annahme viel naheliegender, daß sich diese Kranken jenseits dieser Gefahrenzone befinden. Wir haben diese Beispiele nur kurz erwähnt, um zu zeigen, wie schwierig die Entscheidung in diesen Belangen vielfach liegt und wie es unserer Auffassung nach verfehlt wäre, diesbezüglich von vornherein einen zu dogmatischen Standpunkt einzunehmen.

Den vierten Abschnitt: *Einfluß der Therapie auf positiven Liquor* wollen wir mit statistischen Hinweisen beginnen. Wir hatten Gelegenheit, 78 liquorpositive Fälle des ersten Krankheitsjahres hinsichtlich Beeinflußbarkeit durch die Therapie zu kontrollieren. (Über die Art der Therapie wird im späteren gesprochen werden.) Davon waren 15 ($^1/_5$) unverändert geblieben, 20 ($^1/_4$) gebessert und 43 ($> ^1/_2$) auf Minus gebracht worden. Hinsichtlich Intensität der Behandlung hatten in der ersten Gruppe 3 „schwache", 6 „mittlere" und 6 „starke" Kuren absolviert, in der zweiten Gruppe 3 „schwache", 7 „mittlere", 10 „starke" und in der dritten 6 „schwache", 18 „mittlere" und 19 „starke".

2. Krankheitsjahr: 43 Fälle, davon 7 ($^1/_6$) (2, 1, 4) unverändert blieben, 11 ($^1/_4$) (—, 5, 6) gebessert, 25 ($> ^1/_2$) (2, 9, 14) saniert.

3. *und* 4. Krankheitsjahr: 19 Fälle, davon 6 ($^1/_3$) (2, 1, 3) unverändert, 6 ($^1/_3$) (1, —, 5) gebessert, 7 ($> ^1/_3$) (—, 3, 4) saniert.

5. Krankheitsjahr: 56 Fälle, davon 26 ($< ^1/_2$) (6, 9, 11) unverändert, 23 ($^3/_8$) (3, 8, 12) gebessert, 7 ($^1/_8$) (1, 3, 3) saniert.

Bis 10 *Jahre* alte Fälle: 41, davon 23 ($> ^1/_2$) (4, 8, 11) unverändert, 13 ($^1/_3$) (1, 7, 5) gebessert, 5 ($^1/_8$) (—, 2, 3) saniert.

Bis 20 *Jahre* alte Fälle und darüber: 17, davon 11 ($^2/_3$) (—, 4, 7) unverändert, 6 (—, 1, 5) gebessert, —.

Fälle, deren Krankheitsalter nicht feststellbar, durchwegs ältere Lues, waren: 77, davon 32 (2, 18, 12) unverändert, 30 (5, 10, 15) gebessert, 15 (—, 4, 11) saniert.

Aus der Statistik ergibt sich zunächst wieder eine bemerkenswerte Tatsache: *Je älter die Lues wird, um so schwieriger wird es, den positiven Liquor therapeutisch zu beeinflussen.* Schon um das 3. und 4. Jahr beginnen die Aussichten schlecht zu werden. In der Altersgruppe 10 und 20 Jahre finden wir nur mehr ganz wenige Fälle ausgewiesen, wo die Sanierung des Liquors gelungen wäre. Hier



liegen die Dinge genau so wie bei der Metalues. Übrigens sind unter den hier rubrizierten Fällen gar nicht wenige, die bei der neurologischen Untersuchung Stigmata von Metalues gezeigt haben. Wir wollen auf diese Gruppe nicht weiter eingehen, das syphilidologische Interesse konzentriert sich ja vor allem auf die frische Lues, und hier können wir nun doch, wie auch aus unseren Beobachtungen hervorgeht, manches leisten. Die Idealforderung, ausnahmslos zu heilen, ist ja natürlich noch lange nicht erreicht. Die besten Resultate sehen wir durch energische Salvarsan-Hg-, in letzter Zeit Salvarsan-Jod(Mirion-)Kuren, erreicht, erstere vielfach kombiniert mit Fiebertherapie. Ohne auf Einzelheiten eingehen zu können, sei hinsichtlich der Verwendung des Salvarsans nur so viel gesagt, daß wir es uns zum Grundsatz gemacht haben, die Einzeldosis klein zu wählen (im Durchschnitt 0,3), dafür aber in kurzen Intervallen zu spritzen (vier-, fünfmal hintereinander jeden 2. Tag, nach Pause von ca. 1 Woche in derselben Weise Wiederholung, kurz in einer Zyklenform ähnlich wie Scholz, Hoffmann und auf möglichst hohe Gesamtmenge Wert legen. Von energischen Kuren sprechen wir dann, wenn wenigstens $5^1/_2$—6 g Neosalvarsan gegeben werden konnten; vielfach wurden höhere Dosen erreicht. Als Hg-Präparat ist in der größten Zahl der Fälle das Hydrargyrum salicylicum verwendet worden. Ein Hilfsmittel, von dem wir bei Liquorkuren das Beste gesehen haben, ist die früher schon erwähnte Fiebertherapie. Je intensiver und je andauernder im Verlaufe der spezifischen Behandlung Fieberbewegungen sind, um so befriedigender das Resultat. Das war oftmals festzustellen; wir können darauf nicht näher eingehen. Endolumbale Behandlung haben wir nicht geübt; da uns demnach eigene Erfahrungen mangeln, wollen wir zu dieser Frage im Referat nicht Stellung nehmen.

Jeder, der seine Therapie im Sekundärstadium nach den Liquorverhältnissen einrichtet — und dies bildet sich wohl immer mehr und mehr zum führenden Prinzip aus —, wird hinsichtlich der positiven Fälle, die ihm unterkommen, bald die Ansicht gewinnen, daß man hier drei Gruppen unterscheiden kann: eine Gruppe, wo im Sekundärstadium selbst hoch pathologischer Liquor prompt zum Schwinden zu bringen ist und wo sich bei wiederholter Kontrolle kein Umschlagen in die positive Phase mehr zeigt, eine zweite, die gleichfalls relativ rasch liquornegativ, aber bald wieder rückfällig wird, und schließlich die dritte, kleinste, die auf noch so intensive Behandlung im Liquor kaum reagiert, trotzdem das Serum beispielsweise schon lange negative WaR. zeigt, noch immer hohe Liquorwerte erkennen läßt, sich also ganz so verhält wie alte Lues mit positivem Liquor. Erst durch wiederholte energische Kuren gelingt es in einer Zahl dieser Fälle, normale Verhältnisse zu schaffen, einzelne finden sich immer so gut wie unbeeinflußbar. Völlig befriedigende Kenntnisse über den Erfolg der

Therapie, insbesondere hinsichtlich Dauererfolge, zu gewinnen, stoßen auch hier wieder auf die Schwierigkeit der Dauerbeobachtung mit entsprechenden Liquorkontrollen. Immerhin haben wir Gelegenheit gehabt, eine Reihe von Fällen, die seinerzeit mit positivem Liquor behandelt worden waren, zu verfolgen und als dauernd negativ zu konstatieren.

Ein Hilfsmittel, das wir, aus unserer Erfahrung gewonnen, zur Beurteilung dessen, ob ein negativ gewordener Liquor große Aussicht auf Beständigkeit hat, heranziehen, stellt die Langesche Goldsolreaktion dar. Wir haben überaus oft sehen können, daß das Goldsolphänomen als einziges Zeichen der pathologischen Struktur des Liquors zurückbleibt, daß wir den Liquor als völlig negativ inklusive WaR. hätten bezeichnen müssen, wenn wir die Goldsolreaktion nicht angestellt hätten. Sehr bald nachher stellen sich in der Regel die Liquorrezidive ein; ist auch die Goldsolreaktion negativ geworden, so steht die Sache in der Überzahl der Fälle viel besser. Wenn wir diese Tatsache auch nicht gerade als Gesetzmäßigkeit bezeichnen können, so glauben wir doch, daß darin ein sehr bedeutsames, in praktischer Hinsicht vielfach gut verwertbares Symptom gegeben ist.

Ganz kurz wollen wir noch die Frage der Beziehungen des Serum-Wassermann zum Liquor streifen. Es ist hinlänglich bekannt, daß uns weder positive noch negative WaR. im Blut irgend etwas hinsichtlich der Liquorverhältnisse zu sagen vermag. Jeder Beobachter stößt oft genug auf positive Liquorfälle mit negativem Serum und umgekehrt auf Fälle mit dauernd positivem Serum, ohne daß der Liquor irgendwelche Abweichungen von der Norm zeigen würde. Negative Serumreaktionen bei positivem Liquor lassen häufig, insbesondere unter dem Einfluß von therapeutischen Maßnahmen, Schwankungen nach der positiven Seite erkennen — darauf haben Kafka und andere verwiesen, bei systematischer Kontrolle derartiger Fälle ist dieses Phänomen immer wieder zu finden!

Wir sind damit am Schlusse unserer Ausführungen. Die ganze Darstellung wird vielfach den Eindruck des Aphoristischen erwecken, in der Kompliziertheit der Fragestellung liegt aber die Unmöglichkeit, in relativ kurzer Zeit die Materie irgendwie zusammenhängend und erschöpfend zu besprechen. Dabei verfügen wir ja, wie eingangs erwähnt, noch durchaus nicht über abschließende Kenntnisse. Wieder einmal die Fragestellung zu präzisieren und die Lücken unseres Wissens aufzuzeigen, war mitleitender Gedanke für unsere Zusammenfassung. Mögen daraus neue Impulse für die Liquorforschung entstehen!

---

3. Herr **Sachs**-Heidelberg.

Wenn ich die Ehre habe, Ihnen zu dem Thema „Liquor und Syphilis“ auch meinerseits ein Referat zu erstatten, so bin ich mir der Schwierigkeit der Aufgabe wohl bewußt. Ich kann mich nicht als Sachver-



ständigen betrachten, um über die Frage der klinischen Bedeutung der Liquoruntersuchung für die Diagnose der syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems auf Grund eigener Erfahrungen zu entscheiden. Wir alle, die wir nur im Laboratorium arbeiten, können ja überhaupt für das ärztliche Urteil und Handeln eigentlich nur Hilfsdienste verrichten. Wir können diagnostische oder therapeutische Methoden im Reagensglas oder im Tierexperimente erproben, wir können die experimentellen Grundlagen des Verfahrens ermitteln, seine Grenzen und seine Fehler feststellen. Aber vor die Frage gestellt, was das eine oder andere Verfahren für die Klinik und die ärztliche Praxis leistet, müssen wir die Antwort letzten Endes Ihnen überlassen.

Die Aufgabe, über „Liquor und Syphilis" zu sprechen, würde daher bei mir in wenig geeigneten Händen ruhen, hätten nicht soeben hervorragende Kliniker über das gleiche Thema referiert und der Bewertung der klinischen Beziehungen zwischen Liquoruntersuchung und syphilitischen Erkrankungen erschöpfend Rechnung getragen. Wenn mir trotzdem die Aufgabe eines Korreferates zugefallen ist, so darf ich das wohl mit dankbarer Genugtuung als ein Zeichen dafür auffassen, daß Ihnen nicht nur daran gelegen ist, die klinische Bedeutung der Liquoruntersuchung zu erörtern, sondern zugleich die theoretischen Grundlagen der in Betracht kommenden Methoden nach serologischen Prinzipien und den gegenwärtigen Stand der Frage nach dem Wesen der Liquorreaktionen behandelt zu wissen.

Aber auch bei dieser Beschränkung der Aufgabe bleibt als weitere Schwierigkeit die Kürze der mir zur Verfügung stehenden Zeit. Ich werde mich daher damit begnügen müssen, einige Fragen herauszugreifen, ohne eine Vollständigkeit des Berichtes anzustreben.

Wenn ich die Methoden der Druckmessung und der cytologischen Untersuchung außer acht lassen darf, so werden meinen Ausführungen im wesentlichen die drei übrigen praktisch in Betracht kommenden Reaktionsgruppen zugrunde liegen:

1. die Eiweißfällungsreaktionen;
2. die sogenannten Kolloidreaktionen;
3. die Methoden des biologischen Luesnachweises mittels Lipoidextrakten.

Unter den Eiweißfällungsreaktionen haben sich besonders diejenigen Verfahren Bürgerrecht in der Praxis erworben, die sich mit einer partiellen Fällung der Eiweißkörper begnügen und daher nach dem üblichen Sprachgebrauch an erster Stelle die Globuline treffen. Es handelt sich dabei wohl übereinstimmend um die Fällung der labileren Eiweißkomponenten. Die Reaktionen, die diesem Zwecke dienen, sind daher den verschiedenen Globulinfällungsmethoden vergleichbar, die man seit der sog. Klausnerschen Reaktion auch zur

Untersuchung des Serums herangezogen hat. Ebenso wie im Blutserum bei allen möglichen Erkrankungen (Syphilis, Infektionskrankheiten, Geschwülste, Gravidität) eine Labilisierung der Eiweißstoffe mit dem Ausdruck einer Globulinvermehrung stattfindet, so ist das augenscheinlich auch im Liquor der Fall. Der für die praktische Bewertung allerdings wesentliche Unterschied ist darin gelegen, daß durch die eigenartigen Verhältnisse, die im Liquor bestehen, eine derartige Veränderung unmittelbar eine topisch-diagnostische Folgerung erlaubt und auf organische Veränderungen im Zentralnervensystem schließen läßt.

Übereinstimmend kommt es daher bei allen hier in Betracht kommenden Methoden darauf an, das fällende Agens so zu bemessen, daß es erst bei einer bestimmten Eiweißvermehrung oder von einem gewissen Grade der Labilität an auf die Eiweißkörper einwirkt. Das geschieht bei der an der Spitze stehenden Phase I-Reaktion von Nonne und Apelt oder bei der modifizierten Schichtungsprobe nach Ross-Jones durch partielle Ammonsulfatfällung, bei der in der Praxis gleichfalls viel benutzten Pandyschen Reaktion durch abgestufte Carbolsäureeinwirkung. Die anderen Reaktionen verfolgen im Prinzip das gleiche Ziel, gleichgültig, ob man Sulfosalicylsäure (Hudovernig), Sublimat (Gordon und Weichbrodt), verdünnte Salzsäure (Braun und Husler) oder Buttersäure (Noguchi) benutzt. Ein neuerdings von Noguchi in Amerika empfohlenes Reagens besteht aus einem Gemisch von alkoholischem Organextrakt nach Entfernung der acetonlöslichen Bestandteile und einer Mischung von saurem Kaliumphosphat, Kochsalz, Eisessig und Pikrinsäure.

Das Gemeinsame aller dieser Reaktionen darf man wohl darin erblicken, daß ihr positiver Ausfall lediglich auf eine Vermehrung oder auf eine Labilitätssteigerung der Eiweißstoffe im Liquor schließen läßt. Ihre diagnostische Bedeutung erfahren sie dadurch, daß der positive Ausfall für eine organische Erkrankung im Bereiche des Nervensystems spricht. Eine Differentialdiagnose zwischen syphilitischen und nichtsyphilitischen Erkrankungen lassen sie ebensowenig zu wie ähnliche Globulinreaktionen im Blutserum. Durch ihr regelmäßiges und frühzeitiges Vorkommen bei syphilitischen Erkrankungen können sie aber als frühzeitiger Ausdruck der Nervensyphilis im Liquor Beachtung beanspruchen. Die für Syphilis charakteristische Wassermannsche Reaktion wird der positiven Globulinreaktion in der Regel erst folgen, ohne daß die letztere aber schlechtweg zur WaR. führen muß.

Während also bei den einfachen Eiweißfällungsreaktionen in bezug auf Syphilis nur dem negativen Ergebnis eine differential-diagnostische Bedeutung zugesprochen werden kann, liegen die Verhältnisse in dieser



Hinsicht nicht so durchsichtig bei der zweiten Gruppe von Reaktionen, auf die ich jetzt zu sprechen komme, bei den sog. Kolloidreaktionen. Wir verstehen darunter, im Gegensatz zu den einfachen Eiweißfällungsreaktionen, diejenigen Methoden, bei denen außer den Eiweißkolloiden des Liquors auch das Reagens kolloidalen Charakter hat. Ausgehend von der von Lange eingeführten und an der Spitze dieser Reaktionen stehenden Goldsolreaktion sind eine Reihe von weiteren Kolloiden zum gleichen Zwecke empfohlen worden. Ich nenne das Mastixharz (Emanuel), das Benzoeharz (Guillain, Laroche und Lechelle), das Berliner Blau (Bechhold und Kirchberg), das Kollargol (Stern und Poensgen).

Das Charakteristische der Kolloidreaktionen ist wohl darin gelegen, daß man mit ihnen gewissermaßen eine qualitative Auswertung des Liquors vornehmen kann, indem man absteigende Mengen des Liquors mit der kolloidalen Lösung unter Zusatz einer gewissen Salzmenge als Elektrolyten mischt. Dabei ergeben sich verschiedene Reaktionsoptima. Bei den nichtsyphilitischen meningitischen Prozessen findet die stärkste Ausflockung bei verhältnismäßig geringen Liquormengen statt: das Ausflockungsmaximum ist, wie man sagen kann, nach rechts verschoben. Bei syphilitischen Erkrankungen hingegen liegt das Ausflockungsmaximum bei größeren Liquormengen (links) und erreicht entweder in Form der sog. „Lueszacke“ bei relativ geringgradigen Liquorverdünnungen den höchsten Grad oder nimmt, wie das bei Paralyse zutrifft, von den größten Liquormengen nach den geringeren ab.

Die Ausflockung bei den geringeren Liquormengen dürfte wohl als eine Folge des erhöhten Eiweißgehaltes aufzufassen sein. Es handelt sich hier augenscheinlich um eine Kolloidreaktion, die dadurch zustande kommt, daß Eiweiß, Kolloid und Elektrolyt zusammenwirken, also um eine Kombinationsausflockung, wie wir sie durch die Untersuchungen von Neisser, Friedemann und Bechhold kennengelernt haben. Daß sie bei einem Überschuß von Liquor aufhört, ist ebenso verständlich; denn der erhöhte Eiweißgehalt wirkt hier nach den Gesetzen der Kolloidchemie als Schutzkolloid.

Größere Schwierigkeiten bereitet freilich die Tatsache dem Verständnis, daß bei syphilitischen Erkrankungen das Optimum der Ausflockung links, d. h. in der Zone der größeren Liquormengen, gelegen ist. Mit der Annahme einfacher quantitativer Unterschiede kann man zur Erklärung nicht auskommen. Vieles scheint dafür zu sprechen, daß das Vorherrschen labilerer Eiweißkomponenten die Ursache ist. Man könnte also annehmen, daß die Ausflockung bei geringeren Liquormengen durch albuminartige Eiweißstoffe, bei größeren Liquormengen durch globulinartige Komponenten verursacht wird und

die beiden Fraktionen sich je nach ihrem Mengenverhältnis gegenseitig beeinflussen. Bei dieser Deutungsweise würde man freilich nicht erwarten können, daß die Ausflockung bei größeren Liquormengen für Lues charkteristisch ist. Über diese in diagnostischer Hinsicht wichtige Frage wird noch viel diskutiert. Angaben, nach denen auch die multiple Sklerose eine entsprechende Ausflockungskurve gibt, wie die syphilitischen Erkrankungen, die Mitteilungen von Loewy, Brandt und Mras, nach denen auch bei Fleckfieber, Grippe und anderen akuten Infektionen der Liquor denselben Kurventyp aufweist wie bei Lues („vasculärer Typ" im Gegensatz zum „meningitischen Typ"), lassen freilich die charakteristische Bedeutung der „Lueszacke" bei den Kolloidreaktionen zum mindesten noch zweifelhaft erscheinen.

Man darf allerdings die Schwierigkeiten der Methodik nicht unterschätzen. Sie bestehen in der wechselnden Empfindlichkeit der jeweils hergestellten kolloidalen Lösung gegenüber der flockenden Wirkung des Liquors gegenüber den Elektrolyten. Es ist daher zuerst von Jakobsthal und Kafka empfohlen worden, die Elektrolytempfindlichkeit bei Verwendung von Mastix durch einen Kochsalzvorversuch zunächst zu bestimmen, und Kafka läßt diese „Vortitrierung" auch der Goldsolreaktion vorangehen.

Von höherer Bedeutung als bei der Goldsolreaktion ist die wechselnde Elektrolytempfindlichkeit zweifellos bei der von Emanuel eingeführten und von Jakobsthal und Kafka modifizierten Mastixreaktion. Die Verwendung der kolloidalen Harze — das gilt ebenso für die Mastixreaktion wie wohl auch für die in Frankreich benutzte Benzoeharzreaktion — hat den Vorteil, daß die Herstellung kolloidaler Lösungen einfacher ist, und zwar deshalb, weil man hierbei von einer echten alkoholischen Stammlösung ausgeht und die kolloidale Form mit Sicherheit durch Verdünnen mit Wasser erhält. Die Schwierigkeit ist nur darin gelegen, daß derartige kolloidale Lösungen ganz verschiedene Beschaffenheit haben, je nachdem die Verdünnung mit Wasser rasch oder langsam erfolgt. Ich habe schon früher zeigen können, daß hier ganz ähnliche Verhältnisse vorliegen, wie bei der Verdünnung alkoholischer Organextrakte für die Wassermannsche Reaktion. Die Verschiedenheiten äußern sich, wie schon erwähnt, einerseits in Differenzen der Elektrolytempfindlichkeit, andererseits in Unterschieden der Ausfällbarkeit durch den Liquor. Es erscheint daher nicht ausgeschlossen, daß man unter Umständen durch weiteren Ausbau doch zu differenzierenden Reaktionstypen von größter Dignität gelangt. Einen wesentlichen Vorteil würde es für die Gleichmäßigkeit der Ergebnisse bedeuten, wenn man wasserlösliche Kolloidstoffe in fester Form zu den Liquoruntersuchungen benutzen könnte. In diesem Sinne darf man der im Jahre 1920 zuerst von Stern und Poensgen zur



Liquoruntersuchung herangezogenen Kollargolreaktion Beachtung schenken. Da das Kollargol ein käufliches gleichmäßiges Präparat ist, in dem das kolloidale Silber durch ein Schutzkolloid stabilisiert ist, sind die beiden Forderungen, ohne Schwierigkeit und gleichmäßig kolloidale Lösungen zu erhalten, erfüllt.

In letzter Zeit hat sich Herr Dr. Ellinger in meinem Institut eingehend mit der Anwendung des Kollargols zur Liquoruntersuchung beschäftigt und dabei, allerdings unter Verwendung einer anderen Versuchsanordnung, als sie Stern und Poensgen befolgten, recht günstige Ergebnisse erzielt. Nach Ellinger werden absteigende Mengen der Kollargollösung (je 0,5 ccm der 2 bis 0,2‰ Lösung) mit je 0,05 ccm Liquor bei einem Salzgehalt von 1% in einem Gesamtvolumen von 1,0 ccm gemischt. Die Vorteile des Verfahrens sind darin gelegen, daß man in der Regel schon in ganz kurzer Zeit nach dem Ansetzen des Versuches ein Urteil darüber hat, wie die Reaktion ausfällt, und daß man nach längerem Zeitintervall (6—24 Stunden) die Reaktionen ganz ähnlich wie bei den neueren für Syphilis charakteristischen Ausflockungsmethoden als Flockungsreaktion mittels des Agglutinoskops beurteilen kann.

Bisher hat diese von Ellinger ausgearbeitete Kollargolmethode günstige Resultate ergeben. Die wassermannpositiven Liquoren reagierten positiv; von den wassermannnegativen Liquoren ergab nur einer (multiple Sklerose) eine schwache, aber nicht typisch erscheinende Reaktion, während die anderen (darunter auch Fälle von Meningitis, Tumoren und multiple Sklerose) ein negatives Ergebnis zeitigten. Es wird natürlich noch weiter zu erproben sein, welche diagnostischen Grenzen dieser Kollargolmethode gezogen sind.

Im allgemeinen darf man bisher wohl sagen, daß die Kolloidreaktionen durch hohe Empfindlichkeit ausgezeichnet sind, und daß sie differenzierende Kurventypen ergeben können. In bezug auf eine sichere Differentialdiagnose im Sinne der Syphilis müssen sie aber den Platz räumen vor den für Syphilis charakteristischen Methoden, die mit Lipoidextrakten als Reagens arbeiten und deren Erkenntnis wir der großen Entdeckung von Wassermann, Neisser und Bruck verdanken.

Seitdem wir durch Wassermann und Plaut wissen, daß die bei der Wassermannschen Reaktion wirksamen Stoffe der Körperflüssigkeiten bei Paralyse auch im Liquor in einem hohen Prozentsatz der Fälle vorkommen, hat die Untersuchung der Lumbalflüssigkeit mittels WaR. eine ganz besondere Bedeutung für die Diagnostik der syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems gewonnen. Über den Wert der Wassermannschen Reaktion als hervorragendes Hilfsmittel der Syphilisdiagnostik besteht ja heute kein Zweifel mehr.



Sie kann mit den bekannten, praktisch kaum in die Wagschale fallenden, Ausnahmen als für Syphilis charakteristisch gelten. Ihre besondere Dignität erhält die WaR. im Liquor dadurch, daß sie ebenso wie die schon erwähnten anderen Liquorreaktionen auf organische Erkrankungen des Zentralnervensystems schließen läßt, und wenn sie für Syphilis charakteristisch ist, natürlich zugleich die Ätiologie der Erkrankung anzeigt.

Daß in der Tat die WaR. im Liquor autochthonen Ursprungs ist, daran wird heute wohl kaum mehr gezweifelt. Maßgebend für diese Auffassung sind die schon frühzeitig zur Beobachtung gelangten Fälle, in denen der Liquor stärker reagiert als das Serum oder sogar allein der Träger der positiven Reaktion ist. Freilich wird man nicht ohne weiteres aus einer negativen WaR. im Serum auf ein Fehlen der für Syphilis charakteristischen Blutveränderung schließen müssen; denn für die WaR. kommen ja mancherlei sekundäre Momente (Beschaffenheit des Mediums) in Betracht, die unter Umständen auch ein negatives Ergebnis vortäuschen können.

Von großer praktischer Bedeutung ist aber die Frage, ob Ausnahmen von der Regel vorkommen können, daß ein positiver Wassermann im Liquor für Syphilis des Zentralnervensystems spricht. Hier ist ohne weiteres zuzugeben, daß der Liquor unter Umständen auch ohne syphilitische Erkrankung des Zentralnervensystems positiv sein kann, und zwar beim Bestehen nichtsyphilitischer meningitischer Prozesse und positivem Blutwassermann. Schon die Weil-Kafkasche Hämolysinreaktion, bei der normale hämolytischee Serumstoffe, Amboceptoren und Komplemente bei Meningitis, bzw. Amboceptoren bei Paralyse auch im Liquor auftreten können, zeigt, daß bei einer hinreichenden Permeabilität der Meningen Blutbestandteile in den Liquor übergehen, und so erklärt sich ohne weiteres das Vorkommen eines positiven Wassermanns im Liquor auch bei nichtsyphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, wenn die Meningen durch Entzündungsprozesse hinreichend permeabel für die zur WaR. führenden Serumstoffe sind.

Schwieriger zu erörtern ist die Frage, ob auch bei negativem Blutwassermann und dem Fehlen einer Syphilis des Zentralnervensystems der Liquor positiv reagieren kann, ob also mit anderen Worten unter dem Einfluß meningitischer Krankheitsprozesse auch unspezifische Reaktionen im Liquor vorkommen. Diese Frage ist von manchen Autoren (Zalociecki, Jahnel, Krämer, Zadek, Eicke und Löwenberg, Lesser) bejaht worden. Man kann diese unspezifisch erscheinenden Befunde im Liquor auf zweierlei Art erklären. Entweder man nimmt an, wie das besonders von Plaut hervorgehoben worden ist, daß die negative WaR. im Blute auf einem Ver-



sagen beruht, was, wie ich schon erwähnt habe, durchaus denkbar erscheint, oder aber es handelt sich um wirklich unspezifische Reaktionen. Daß gelegentlich derartige unspezifische Reaktionen vorkommen können, ist nicht ohne weiteres auszuschließen. Bei der WaR. im Blute erreichen wir ja das für Syphilis charakteristische Gepräge im wesentlichen dadurch, daß wir das Serum vor der Untersuchung durch $^1/_2$stündiges Erhitzen auf 55° inaktivieren. Wir wissen, daß das aktive Serum mehr oder weniger häufig unspezifisch reagieren kann. Den Liquor aber untersuchen wir nicht nur in aktivem Zustande, sondern nach der bewährten von Hauptmann und Nonne eingeführten Auswertungsmethode, die auch der Reichsgesundheitsrat in seiner neuen Anleitung für die Liquoruntersuchung vorschreibt, bis zu erheblich größeren Liquormengen hinauf. Das wird im allgemeinen das charakteristische Gepräge nicht gefährden, weil ja der Liquor meist nur über einen relativ geringgradigen Eiweißgehalt verfügt. Wie steht es aber, wenn bei stark meningitischen Entzündungsprozessen oder auch durch mehr oder weniger erhebliche Blutbeimengungen der Liquor stark eiweißhaltig wird?[1]) Es erscheint immerhin möglich, daß unter solchen Bedingungen im Liquor entsprechende Verhältnisse entstehen, wie sie im aktiven Serum stets vorhanden sind, und daß dann eine unspezifische positive Reaktion veranlaßt wird. Tatsächlich deuten neuere, von Eicke und Löwenberg, Lesser mitgeteilte Befunde darauf hin, daß derartige Zufälle vorkommen können. Es sprechen in diesem Sinne die Mitteilungen der genannten Autoren, daß die unspezifische positive Liquorreaktion nach dem Inaktivieren des Liquors schwindet.

Es ergibt sich daher die praktisch nicht unwichtige Frage, **ob die Wassermannsche Reaktion mit aktivem oder inaktiviertem Liquor anzustellen ist.** Hier handelt es sich nun um die Alternative, ob man mehr auf eine hinreichende Empfindlichkeit der Methode oder auf absolut charakteristisches Verhalten Wert legen soll. Durch das Inaktivieren wird das charakteristische Gepräge, wie auch die Angaben von Lesser sowie diejenigen von Eicke und Löwenberg zeigen, mit Sicherheit gewährleistet. Es besteht aber andererseits kein Zweifel, daß die Wassermannsche Reaktion mit inaktiviertem Liquor so stark abgeschwächt wird, daß man sich derart eines sehr wesentlichen Hilfsmittels der Diagnostik begibt. Eicke und Löwenberg sowie Lesser haben daher vorgeschlagen, die Wassermannsche Reaktion gleichzeitig mit aktivem und inaktiviertem Liquor auszuführen. Ich möchte freilich nach meinen eigenen Erfahrungen glauben, daß unspezifische Hemmungen auch im aktiven Liquor, soweit sie überhaupt vorkommen,

[1]) Hingewiesen sei darauf, daß Blutbeimengungen zum Liquor im allgemeinen das Ergebnis der verschiedenartigen Reaktionen trüben können und daher für die Liquordiagnostik als ein Kunstfehler zu betrachten sind.



zu den allergrößten Seltenheiten gehören. Es mag sein, daß die Gelegenheit zu derart unspezifischen Reaktionen in diagnostischen Instituten weniger leicht gegeben ist als in der Klinik, in der die Untersuchung unmittelbar nach der Gewinnung des Punktats erfolgt. In letzterem Falle ist eben zur Zeit der Untersuchung die volle Labilität noch vorhanden, während bei einem Transport und einem mehr oder weniger größeren Zwischenraum zwischen Entnahme des Liquors und dessen Prüfung bereits Gelegenheit zur Stabilisierung gegeben ist. Jedenfalls wird auch im aktiven Liquor die Gefahr einer unspezifischen Reaktion nur selten bei stärkerem Eiweißgehalt, also bei hochgradigen meningitischen Prozessen (bzw. bei Blutbeimengungen) in Frage kommen. Ein Verzicht auf die Aktivität aber würde die Empfindlichkeit der Wassermannschen Reaktion im Liquor allzusehr herabsetzen.

Daß schließlich das negative Ergebnis niemals eine entscheidende Bedeutung beanspruchen kann, daran möchte ich nur erinnern; es entspricht das der Tatsache, daß auch die Wassermannsche Reaktion im Blute in allen Stadien der Syphilis, selbst gelegentlich bei Paralyse, negativ sein kann.

Im übrigen ist natürlich bei einem so komplizierten Untersuchungsverfahren, wie es die Wassermannsche Reaktion ist, dem Eintritt von verschiedenartigen Zufällen Raum gegeben. Um sie zu beherrschen, dazu gehört gründliche Kenntnis der serologischen Methoden, und ich brauche in diesem Kreise nicht besonders hervorzuheben, daß gerade die Wassermannsche Reaktion eingehende Beschäftigung mit der Materie und Erfahrung erfordert. Sie ist, wie das Kyrle jüngst mit Recht hervorgehoben hat, „eine Kunst für sich".

Was nun die Ausflockungsreaktionen anlangt, durch die man in neuerer Zeit mit Erfolg bemüht war, die Wassermannsche Reaktion zu ersetzen oder zu ergänzen, so lauten die Angaben über ihre Anwendbarkeit für die Liquoruntersuchung noch nicht einheitlich. Wenn ihnen auch das gleiche für Syphilis charakteristische Gepräge zukommt wie der Wassermannschen Reaktion, so scheinen sie ihr doch im Liquor in bezug auf die Empfindlichkeit nicht ganz gleichzukommen. Allerdings sind die Erfahrungen in dieser Hinsicht verschiedenartig, und es ist zu hoffen, daß bei frischer Untersuchung der Punktate und weiterer Erprobung die Ergebnisse sich immer besser gestalten.

Jedenfalls glaube ich nicht nur wegen der praktischen Bedeutung, sondern auch wegen des theoretischen Interesses, das sie darbieten, die Ausflockungsreaktionen etwas näher erörtern zu sollen. Für die Praxis kommen im wesentlichen die von mir und Georgi angegebene Methode, die mit cholesterinierten Organextrakten arbeitet, sowie die sog. dritte Modifikation (D. M.) von Meinicke in Betracht. Die ursprünglich von Meinicke angegebenen zweizeitigen Reaktionen haben



bisher in der Praxis wohl wegen der methodologischen Schwierigkeiten, die in der Bestimmung einer geeigneten Kochsalzlösung bestehen, kaum Eingang gefunden. Die von mir und Georgi empfohlene Methode der direkten Ausflockung beim Mischen von Extrakt und Patientenserum hat zweifellos den Vorteil der Einfachheit. Auch Meinicke hat sich schließlich in der D. M. dem von uns benutzten Prinzip der einzeitigen Methodik zugewandt. Die Unterschiede zwischen unserer Methode und der D. M. Meinickes sind kaum mehr grundsätzlicher Art. Die höher konzentrierte Kochsalzlösung bedeutet keine wesentliche Differenz, zumal nach meinen eigenen Erfahrungen die D. M. von Meinicke innerhalb gewisser Grenzen auch mit physiologischer Kochsalzlösung gelingt. Der Unterschied besteht daher im wesentlichen nur in der Benutzung der Extrakte. Meinicke verwendet sog. Ätherrestextrakte aus Pferdeherzen, Georgi und ich benutzen, wie Sie wissen, gewöhnliche alkoholische Extrakte, wie sie auch zur Wassermannschen Reaktion Verwendung finden; sie werden nur durch einen geeigneten Cholesterinzusatz brauchbar für die Ausflockung gemacht. Ich darf dabei daran erinnern, daß es überhaupt bei den Extrakten, die uns als Reagens für die Serodiagnostik der Syphilis dienen, nicht oder nicht allein auf bestimmte Formeln chemischer Zusammensetzung ankommt, daß vielmehr die optimale Beschaffenheit die Funktion eines geeigneten Mischungsverhältnisses verschiedener Lipoide ist. Wir haben daher schon in unserer ersten Arbeit ausgesprochen, daß es durchaus möglich erscheint, ohne Cholesterinzusatz geeignete Extrakte zu erhalten. Ich selbst gebe allerdings den von uns benutzten Cholesterinextrakten den Vorzug, und zwar deshalb, weil ihre Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung stets homogen ist, während ich in den Meinickeextrakten nicht selten eine die Beurteilung störende Eigenflockung beobachten konnte.

Meine eigenen Erfahrungen gründen sich natürlich im wesentlichen auf die von mir und Georgi angegebene Reaktion. In bezug auf die praktische Brauchbarkeit der Methode kann ich mich kurz fassen, da ja unsere Ausflockungsreaktion in den letzten Jahren außerordentlichen Eingang in die Praxis gefunden hat. Seit der Einführung der „Brutschrankmethode" haben auch Angaben über unspezifische Reaktionen aufgehört oder gehören zu den größten Seltenheiten. Ob sich eine gelegentliche unspezifische Reaktion überhaupt je wird vermeiden lassen, das erscheint mir sowohl für die WaR. als auch für die Ausflockungsmethoden zweifelhaft. Sicherlich gehören aber derartige Vorkommnisse schon heute zu den allergrößten Seltenheiten. und sie werden keine störende Rolle spielen, wenn man grundsätzlich davon absieht, auf eine einmalige positive Reaktion ohne weitere klinische oder anamnestische Anhaltspunkte eine positive Diagnose zu stellen.



Mir hat eigentlich nach den Erfahrungen der letzten Zeit die Frage mehr Sorge bereitet, ob die Ausflockungsreaktion genügend empfindlich für Syphilis ist. Aber auch die Empfindlichkeit scheint mir vollkommen auszureichen, und ich habe es daher nach Möglichkeit vermieden, die Extrakte im Sinne einer gesteigerten Empfindlichkeit zu verbessern.

In der Extraktbeschaffung dürften Schwierigkeiten kaum vorhanden sein, da sich die einmal in größeren Mengen hergestellten und geprüften Extrakte, soweit ich es beurteilen kann, praktisch unbegrenzt halten. Auch Erfahrungen in fremden Ländern haben übrigens gezeigt, daß ihrer Brauchbarkeit durch klimatische Einflüsse kaum Grenzen gezogen sind. Ich darf dabei kurz auf Berichte von Heinemann aus Sumatra, Ariazzi und Pico aus Argentinien verweisen, nach denen die Ausflockungsmethode auch bei Frambösie und Lepra in gleicher Weise wie die Wassermannsche Reaktion reagiert.

Da bei den Ausflockungsmethoden die eigentlich für Syphilis charakteristische Reaktion, wenn ich so sagen darf, reiner zum Ausdruck kommt als bei Zusatz des komplizierten hämolytischen Indikatorsystems, das bei der WaR. erforderlich ist, und die Veränderung der Körpersäfte, die mit beiden Verfahren nachgewiesen wird, augenscheinlich die nämliche ist, so hat das Studium der Ausflockungsmethoden natürlich auch für das Verständnis des Wesens des serodiagnostischen Luesnachweises besonderes Interesse. Man darf die Bedeutung der Theorie des serologischen Luesnachweises für die klinische Bewertung des Untersuchungsbefundes nicht unterschätzen. Schon vom rein diagnostischen Standpunkt aus ist es nicht gleichgültig, was der positive Befund anzeigt, und von größerer Bedeutung erscheint die Frage nach dem Wesen, wenn man das Ergebnis der Blut- oder Liquoruntersuchung als Wegweiser für die Therapie benutzt.

Die Fragen, die seit der Entdeckung der Wassermannschen Reaktion ihre theoretische Begründung beherrschten, kann man kurz in die Alternative fassen: „Antikörperreaktion oder Erkrankungssymptom?“ Die zuerst vertretene Auffassung, daß es sich bei der Wassermannschen Reaktion um den einfachen Nachweis von Spirochätenantikörpern handelt, ist heute sicherlich nicht mehr haltbar, seitdem man erkannt hat, daß das ursprünglich aus syphilitischen Organen gewonnene Extrakt durch Extrakte normaler Organe, ja sogar auch durch Extrakte tierischer Herkunft und schließlich in gewissem Grade durch geeignete Lipoidgemische ersetzt werden kann. Man hat daher die frühere Auffassung auch allgemein aufgegeben. Diese Wandlung in der Theorie bedeutet aber meines Erachtens für die praktisch-klinische Wertung einen erheblichen Fortschritt. Die ätiologisch-spezifischen

Antikörperreaktionen, von denen ich nur an die Widalsche Reaktion beim Abdominaltyphus erinnern möchte, zeigen ja nur an, daß der Körper einmal mit dem Infektionsstoff in Berührung gekommen ist. Auch der schutzgeimpfte Organismus, der niemals ernstlich krank war, reagiert gleichartig, und wie insbesondere die Kriegserfahrungen gezeigt haben, kann sogar der einmal erkrankte oder immunisierte Organismus bei andersartigen Erkrankungen und unter dem Einfluß sonstiger spezifischer Reize mit einer wiederholten Neubildung von Antikörpern reagieren, die zu bilden er früher gelernt hatte. Man hat daher in diesem Falle nicht mit Unrecht von „anamnestischen Reaktionen" gesprochen. Wäre also die Wassermannsche Reaktion nur eine dieser typischen ätiologisch-spezifischen Antikörperreaktionen, so könnte sie bereits in diagnostischer Hinsicht bei weitem nicht die Bedeutung beanspruchen, die ihr heute allgemein zuerkannt wird, noch weniger könnte sie aber der willkommene Indikator für die Therapie sein. Denn die gegen den Parasiten gerichteten Antikörper als Wegweiser für den einzuschlagenden therapeutischen Pfad zu benutzen oder gar ihre Beseitigung als therapeutisches Ziel anzustreben, wäre nach allen denjenigen Vorstellungen, die wir uns über die Immunitätsreaktionen zu machen haben, durchaus verkehrt gehandelt. Deshalb möchte ich hier ganz besonders hervorheben, daß die Wandlung unserer Anschauung über das Wesen der Serodiagnostik der Syphilis, so sehr sie natürlich an und für sich von theoretisch-wissenschaftlichem Interesse ist, ihre ganz besondere Bedeutung darin hat, daß sie der klinischen Medizin und dem Handeln des Arztes neue und bedeutungsvolle Wege wies. Sie hat nicht nur den praktischen Wert der Wassermannschen Reaktion unberührt gelassen, sondern ihn sogar erheblich gesteigert.

Mit der gewonnenen Erkenntnis war freilich vorläufig nur ein negatives Ergebnis erzielt. Eine positive Antwort auf die Frage nach dem Wesen der Wassermannschen Reaktion zu geben, war dadurch nicht möglich geworden. Die Denkweise schlug zunächst gewissermaßen in das Gegenteil um. Man glaubte annehmen zu sollen — ich erinnere besonders an die Arbeiten von Landsteiner, Elias, Porges, Salomon u. a. —, daß die Wassermannsche Reaktion durch eine Vermehrung oder eine Erhöhung der Labilität der Eiweißstoffe, vor allem der Globuline, bedingt ist. Die zahlreichen früheren Fällungsreaktionen, die mit aktivem Serum arbeiteten, von der einfachen Klaussnerschen Methode beginnend, haben aber gezeigt, daß die Prüfungen der Kolloidlabilität des Serums — um solche handelt es sich im wesentlichen — keineswegs der Wassermannschen Reaktion und dem klinischen Befund parallel gehen. Derartige Blutveränderungen kommen bei allen möglichen Infektionskrankheiten, bei

Geschwülsten und auch bei Gravidität vor. Es entspricht diesen Erfahrungen, daß auch die Wassermannsche Reaktion mit aktivem Serum, das sich eben durch höhere Labilität vor dem inaktiven auszeichnet, unspezifisch ist, wenn man nicht durch besondere Kautelen für die Ausschaltung der interferierenden Störung sorgt.

Hiermit steht aber nicht im Widerspruch, daß auch bei der einwandfrei ausgeführten Wassermannschen Reaktion die Beeinflussung des Komplementes letzten Endes durch eine kolloidale Veränderung im Reaktionsgemisch bedingt wird. Die Frage ist nur, ob es sich hierbei um den direkten Ausdruck einer erhöhten Labilität der Globuline oder um einen indirekten Wirkungsmechanismus handelt. In dieser Hinsicht hat uns nun zweifellos das Studium der neueren Ausflockungsreaktionen die Möglichkeit gegeben, in den Mechanismus der serologischen Luesreaktionen weiter einzudringen.

Wir wissen heute, daß es zwei verschiedene Ausflockungsmöglichkeiten gibt, einerseits solche, die nur ein Zeichen für die unspezifisch gesteigerte Kolloidlabilität der Körperflüssigkeit sind, und andererseits solche, die durch die Verwendung eigens adaptierter Lipoidextrakte unter Berücksichtigung der Temperatur und der Salzkonzentration, ebenso wie die Wassermannsche Reaktion unter Verwendung des inaktivierten Serums, charakteristisch für Lues arbeiten. Wir wissen ferner, daß bei dem letzteren Vorgang parallel mit der kolloidalen Veränderung, die in dem Extrakt-Serumgemisch vor sich geht und bei der Wassermannschen Reaktion zur Komplementbindung führt, auch ein sichtbarer Niederschlag zur Darstellung gebracht werden kann.

Dabei hat sich nun gezeigt, daß im allgemeinen diejenigen Einflüsse, die auf die Wassermannsche Reaktion im fördernden oder im hemmenden Sinne wirken, auch auf die Ausflockung einen gleichsinnigen Einfluß ausüben, und es deuten alle Erfahrungen darauf hin, daß mit den Ausflockungsmethoden dieselben Veränderungen der Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden wie mit der Wassermannschen Reaktion. Ein Unterschied besteht bei der Sachs-Georgireaktion nur insofern, als aktive Sera in der Regel negativ reagieren, während sie bei der Wassermannschen Reaktion eine verstärkte (dabei unspezifische) Reaktionsfähigkeit aufweisen. Diesen Widerspruch habe ich allerdings in letzter Zeit in Versuchen mit Herrn Dr. Felix Georgi aufklären können. Es hat sich nämlich ergeben, daß das aktive Serum bei der Ausflockung durch seine höhere Labilität geradezu als ein Schutzkolloid wirkt, und man kann daher die Ausflockung auch mit aktivem Serum ausführen, wenn man nur die Labilität durch solche Faktoren, die zu einer Stabilisierung der Eiweißkörper führen, ausschaltet. Wir haben das experimentell nachweisen können einer-



seits durch Vorbehandlung der Sera mit Säure, andererseits durch Erhöhung der Salzkonzentration. Beide Eingriffe bewirken im Prinzip dasselbe. Die Säurevorbehandlung führt zu einer Stabilisierung, der erhöhte Kochsalzgehalt wirkt der Labilität der Serumeiweißkörper entgegen, und durch beide Methoden gelingt es prompt, auch bei Verwendung von aktivem Serum typische Ausflockungsreaktionen zu erhalten. So erklärt es sich auch, daß bei der D. M. von Meinicke, für die ja eine 2 proz. Kochsalzkonzentration vorgeschrieben ist, in der Regel zwischen aktiven und inaktiven Series kein wesentlicher Unterschied besteht, wie das besonders Epstein und Paul hervorgehoben haben.

Im wesentlichen hat also das Studium der Ausflockungsreaktionen ergeben, daß ein Parallelismus zwischen Komplementbindung und kolloidaler Veränderung besteht. Für die Frage, ob der serologische Luesnachweis Antikörper oder ein Erkrankungssymptom anzeigt, ist aber dadurch keineswegs eine Entscheidung getroffen. Denn im Grunde genommen zeigen ja die Ergebnisse nur an, daß auch bei der Serodiagnostik der Syphilis dieselben beiden Möglichkeiten des Nachweises (Komplementbindung und Ausflockung) bestehen, die uns bei den Antikörperreaktionen im allgemeinen zur Verfügung sind. Wenn nun auch das Bestehen ätiologisch-spezifischer Antikörper abgelehnt werden darf, so steht doch die Antikörperhypothese, wenn auch in veränderter Form, auch heute noch im Mittelpunkt der Diskussion. Allerdings bleibt, wenn man der Antikörpertheorie folgen will, nur die Möglichkeit, anzunehmen, daß eine Antikörperbildung indirekt durch Beeinflussung der Zellen und Gewebe des erkrankten Organismus bzw. durch ihren spezifisch veränderten Stoffwechsel zustande kommt. Es müßte sich also im Grunde genommen um sog. Autoantikörper handeln.

Eine derartige Vorstellung ist schon früher von Weil und Braun in Prag vertreten worden. Weil und Braun nahmen an, daß es sich um Antikörper gegen Gewebszerfallsprodukte handelt. Da nun aber erfahrungsgemäß bei anderen Krankheiten, die mit mehr oder weniger starkem Gewebszerfall einhergehen, die Wassermannsche Reaktion negativ ist, so hat es von vornherein mehr Wahrscheinlichkeit, wenn man annimmt, daß die syphilitische Infektion dabei eine besondere Rolle spielt, wie das in der Toxolipoidhypothese Citrons zum Ausdruck gekommen ist, oder wenn man der Auffassung folgt, daß die syphilitisch erkrankte Zelle in einer für Lues charakteristischen Weise Lipoidstoffwechselprodukte bildet, die ihrerseits als Antigene wirken und derart durch die reaktiv erfolgende Antikörperbildung des Organismus zum Entstehen der Wassermannschen Reaktion führen.

Diese Auffassung ist vor kurzem von der Autorität v. Wassermanns vertreten worden. Nach den jüngsten Ausführungen v. Wasser-



manns in der Berliner medizinischen Gesellschaft kommt die Wassermannsche Reaktion dadurch zustande, daß sich Antikörper gegen die Produkte des durch die Syphilisspirochäte charakteristisch veränderten Stoffwechsels der erkrankten Zelle bilden. Auf die vielfach erörterte prinzipielle Frage, ob es derartige Lipoidantikörper gibt, braucht man dabei, wie ich glaube, nicht näher einzugehen. Denn die Extrakte, die uns als Reagentien zur Wassermannschen Reaktion dienen, sind ja eigentlich keine reinen Lipoide, sondern Lipoideiweißverbindungen, und daß gewisse Antigene in dieser Weise alkohollöslich sein können, das hat das Studium der zuerst von Forssman beschriebenen „heterogenetischen" Antigene gelehrt. Es würden also in dieser Hinsicht gegenüber der Antikörperhypothese im Sinne v. Wassermanns keine Bedenken bestehen. Schwieriger vereinbar ist vielleicht der Umstand, daß man den Extrakt bei der Wassermannschen Reaktion bis zu einem gewissen Grade durch Lipoidgemische ersetzen kann.

v. Wassermann selbst betrachtet als wesentliche Stütze der Antikörpertheorie, daß es ihm gelungen ist, den bei der Sachs-Georgi-reaktion entstehenden Niederschlag und ebenso das Reaktionsgemisch bei der Wassermannschen Reaktion in beide Faktoren, einerseits die Extraktkomponente, andererseits die Serumkomponente, zu zerlegen. Die Beschaffenheit des bei der Ausflockungsreaktion entstehenden Niederschlages ist in letzter Zeit Gegenstand vielfacher Studien gewesen. Meinicke, der ursprünglich annahm, daß der Niederschlag aus Verbindungen von Extraktlipoiden und Serumkolloiden besteht, ist später zu der Auffassung gelangt, daß der Niederschlag wesentlich Serumbestandteile enthält. Ich selbst nehme Globulinlipoidkomplexe an. Von anderen Seiten — ich nenne hier die Arbeiten von Mandelbaum, Scheer, Niederhoff, Epstein und Paul u. a. — wird die Auffassung vertreten, daß der Niederschlag ganz oder fast ganz aus den Extraktkolloiden, also aus den Lipoidstoffen des Extraktes besteht. Wenn man nun aus den Angaben der genannten Autoren auch schließt, daß der Niederschlag hauptsächlich Extraktkomponenten enthält, so darf man freilich die Schwierigkeiten nicht übersehen, die für die rein chemische Analyse in dieser Richtung vorhanden sind. Ich habe mich daher auf mehr biologischem Wege der Frage näherzukommen bemüht, was der bei der Ausflockungsreaktion entstehende Niederschlag enthält.

In gemeinsam mit Herrn Sahlmann ausgeführten Versuchen hat sich dabei zunächst in Bestätigung früherer Angaben gezeigt, daß der Niederschlag antikomplementär wirkt, aber in dieser antikomplementären Wirkung durch Extrakt verstärkt werden kann. Bei Zusatz von Syphilitikerserum wies das Ergebnis meist nur eine geringgradige Ver-



stärkung, häufig sogar eine Abschwächung auf. Das scheint mir — und in ähnlichem Sinne sprechen frühere Untersuchungen von Neukirch — darauf hinzuweisen, daß nach vollzogener Niederschlagsbildung die Reaktionsfähigkeit des Extraktes im Niederschlag zum mindesten abgeschwächt worden ist, und ich möchte daher annehmen, daß der Niederschlag Serumbestandteile aufgenommen hat, die einerseits für die antikomplementäre Wirkung verantwortlich sind, andererseits aber die Reaktionsfähigkeit des Extraktes hemmen. In völliger Übereinstimmung hiermit ergab sich weiterhin, daß der Niederschlag seine antikomplementäre Wirkung beim Kochen einbüßt. In diesem gekochten Zustande hat er aber seine Fähigkeit, unter Serumzusatz für Lues charakteristisch zu reagieren, wiedererlangt. Der zuvor gewissermaßen larvierte Extrakt ist also im Niederschlag durch das Kochen wieder reaktionsfähig geworden. Dagegen hat der gekochte Niederschlag die Fähigkeit, mit Extrakt zusammen zur Komplementbindung zu führen, verloren, mit anderen Worten: in dem Niederschlag muß eine Komponente des Patientenserums enthalten sein. Ob es sich dabei um Lipoide oder Eiweißstoffe des Patientenserums handelt, möchte ich dahingestellt sein lassen, wenngleich die ausgesprochene Labilität gegenüber der Siedetemperatur immerhin die Schlußfolgerung nahelegt, daß eine Eiweißkomponente interferiert. Ich kann mich daher nicht der Auffassung derjenigen Autoren anschließen, die in dem entstehenden Niederschlag lediglich Bestandteile des Extraktes suchen, und ich möchte daher ebensowenig glauben, daß bei der WaR. der Einfluß auf das Komplement nur durch eine Kondensation der Extraktteilchen zustande kommt, wie das jüngst in besonders prägnanter Weise von Epstein und Paul vertreten worden ist.

Da man nun in dem antikomplementär wirkenden Niederschlag jedenfallss biologisch Serumkomponenten nachweisen kann — und dieses Ergebnis entspricht durchaus den Angaben v. Wassermanns —, so würde auch die Analyse des Niederschlages keineswegs gegen eine Antikörperreaktion sprechen. Wenn aber auch die Möglichkeit einer Antikörperreaktion auszuschließen mir durch die Studien über den Wirkungsmechanismus keineswegs gegeben erscheint, so dürfte ein zwingender Beweis für die Richtigkeit der Autoantikörperhypothese doch nicht erbracht sein. Das Experimentum crucis wäre vorhanden, wenn es gelänge, bei Tieren durch Immunisierung mit solchen Organextrakten, die zur Wassermannschen Reaktion tauglich sind, willkürlich eine positive WaR. zu erzeugen. Trotz der vorliegenden Berichte über positive Ergebnisse in diesem Sinne habe ich aber doch Bedenken, den positiven Befunden eine zwingende Beweiskraft zuzu-

schreiben. Es würde zu weit führen, wenn ich hier auf alle Möglichkeiten der Deutung näher eingehen würde. Die interferierende Rolle von Blutveränderungen, die sich formal ebenso wie die Blutveränderung bei Syphilis dokumentieren, die Möglichkeit der Entstehung heterogenetischer Antikörper und andere Faktoren lassen aber der Diskussion meist mehr oder weniger großen Spielraum.

Es erscheint mir daher nicht unberechtigt, auch heute noch dieser Autoantikörpertheorie die Vorstellung gegenüberzustellen, daß die WaR. ein Nachweis von Krankheitssymptomen ist, mag es sich dabei um Spirochätenzerfallsprodukte oder Gewebszerfallsprodukte handeln. Es besteht also für das Denken immer noch die Alternative, ob man den serologischen Luesnachweis als direkten Ausdruck charakteristisch veränderten Stoffwechsels oder als dessen indirekte Folge auffaßt.

So geringfügig der Unterschied vielleicht auch auf den ersten Blick erscheinen mag, so dürfte er für die praktische Bewertung nicht gleichgültig sein. Denn auch bei dieser Art der Betrachtung wäre die therapeutische Bedeutung der Wassermannschen Reaktion zweifellos größer, wenn sie der direkte Ausdruck des pathologischen Geschehens ist, als wenn sie nur indirekt den Ausdruck der sekundären biologischen Reaktion darstellt. Zweifellos muß man den Ausführungen v. Wassermanns durchaus folgen, daß es das Ziel der Therapie sein muß, einerseits die Spirochäten abzutöten, andererseits die durch Spirochäteninfektion pathologisch veränderten Zellen wieder ins normale Gleichgewicht zu bringen. Ist aber die Wassermannsche Reaktion nur der Ausdruck der Reaktionsprodukte, der Antikörper, so könnte nach dem bisherigen Standpunkt der Immunitätslehre die Zelle vollständig ausgeheilt, das Virus beseitigt sein und trotzdem die Antikörperbildung mehr oder weniger lange persistieren. Es könnte uns also dann der positive Wassermann nicht ohne weiteres ein Zeichen dafür sein, daß die Infektion oder die Erkrankung noch besteht, sondern nur dafür, daß sie gewesen ist. Ist aber die Blutveränderung, die wir durch die Wassermannsche Reaktion nachweisen, ein unmittelbares Symptom der syphilitischen Gewebsveränderung, dann ergibt sich eben rein logisch die reziproke Schlußfolgerung, daß der Organismus so lange krank ist, als er einen positiven Wassermann hat, und in diesem Sinne liegt meiner Ansicht nach die Bedeutung der Fragestellung und ihrer Entscheidung.

Einen zwingenden Beweis für die Richtigkeit derjenigen Vorstellung, die in der Wassermannschen Reaktion den Ausdruck eines Erkrankungssymptomes erblickt, kann ich Ihnen freilich nicht erbringen. Ich selbst neige zu dieser Betrachtungsweise, weil ich glauben möchte, daß sie den besonderen Bedingungen, die bei der Wassermannschen Reaktion bestehen, leichter gerecht wird. Frühere Mitteilungen über die



Möglichkeit, negative Sera künstlich so umzuändern, daß sie positiv werden (Versuche von Wassermann und Lange über die Wirkung von Liquorlymphocyten bei Syphilis, eigene Versuche über die Wirkung von Seifen, Versuche von Nathan über die Wirkung von Bakterien auf normales Blutserum), würden wohl in diesem Sinne sprechen. Man kann sich vorstellen, daß bei Syphilis eine Veränderung des Lipoidspiegels im Blute eintritt und zum Zustandekommen von Lipoideiweißverbindungen führt, die mit den Extraktlipoiden einfach im Sinne einer Summation oder einer für die antikomplementäre Wirkung geeigneten Kombination zusammenwirken. Auch mit den praktischen Erfahrungen, die ja dafür sprechen, daß die WaR. das Zeichen einer noch aktiven Lues ist, würde eine derartige Betrachtung in Übereinstimmung stehen, und das rasche Negativwerden der WaR. bei erfolgreicher Behandlung dürfte in gleichem Sinne sprechen. Folgt man der Autoantikörperhypothese, so müßte man annehmen, daß diese Autoantikörper sehr rasch mit der Beseitigung der Antigene, die sie hervorgerufen haben, wieder verschwinden.

Eine wirkliche Entscheidung zwischen der Alternative: „Antikörperwirkung oder Erkrankungssymptom“ dürfte aber keineswegs erbracht sein, und so ist die Theorie des serologischen Luesnachweises trotz aller Fortschritte, die erzielt wurden, noch keineswegs vollständig geklärt. Aber gerade die noch ungelösten Probleme machen das Gebiet für die Arbeit im Laboratorium so reizvoll, und es wird auch weiterhin das Bestreben sein müssen, frei von Vorurteilen in das Wesen der durch die syphilitische Infektion bewirkten Veränderung der Körperflüssigkeiten weiter einzudringen; das fordert nicht nur das experimentell-biologische Interesse, das ihr Studium darbietet, sondern auch die praktische Bedeutung dieser diagnostischen Untersuchungsmethoden, die sie zu einer mächtigen Waffe im Kampfe gegen die Syphilis und ihre verhängnisvollen Folgen macht.

---

4. Herr **Kafka**-Hamburg:

Meine Damen und Herren!

Das Thema, über welches mir zu referieren vorbehalten ist, betrifft die Technik der Untersuchungsmethoden des Liquor cerebrospinalis. Ich möchte bei der Wichtigkeit dieses Gebietes um Ihre Aufmerksamkeit bitten. Denn es ist nicht leicht, aus der Fülle des hier Gebotenen in einem kurzen Referate das praktisch und theoretisch Bedeutungsvollste herauszuholen. Sehen wir ja, daß trotz der jetzt in allen Stadien der Syphilis so häufig geübten Liquoruntersuchung doch auffallende Differenzen in den Ergebnissen verschiedener Forscher bestehen. Diese Differenzen haben nun verschiedene Ursachen,

so z. B. die verschiedene Einteilung des Materials und die Verschiedenheit der klinischen Diagnostik überhaupt. Nicht zuletzt kommt aber die leider heute noch nicht einheitlich geregelte, daher von verschiedenen Autoren verschieden gehandhabte und in abweichender Weise beurteilte Untersuchungstechnik hier in Frage. Ich sehe dabei ganz ab von den in manchen Arbeiten enthaltenen direkten Fehlern der Untersuchungsmethodik, deren Ergebnisse sich dann leider, wenn sie schön in Prozentzahlen den Statistiken überliefert werden, der Nachwelt erhalten bleiben.

Wenn wir uns nun fragen, wie es kommt, daß die anscheinend so einfache Liquortechnik noch nicht in der Weise Allgemeingut geworden ist, wie es wünschenswert wäre, so müssen wir folgendermaßen antworten: Die Liquortechnik ist nicht einfach, sondern überaus subtil, denn im Gegensatz zur Untersuchung anderer Körperflüssigkeiten ist hier die Grenze zwischen normal und pathologisch oft schwer zu ziehen; ferner können kleine Versuchsfehler zu großen Konsequenzen führen; schließlich müssen bei der Eigenart des Liquoraufbaues Methoden ausgeführt werden, die zwar sehr einfach aussehen, in Wirklichkeit aber großer Exaktheit bedürfen und mit viel Kritik beurteilt werden müssen. Lassen Sie mich nun, meine Damen und Herren, bei der Kürze der Zeit gleich in medias res eingehen.

Wie die Indikation zur Lumbalpunktion und damit zur Liquoruntersuchung gestellt wird, ist Sache des Klinikers und ist Ihnen in den vorausgehenden Referaten erörtert worden; aber es ist klar, daß die Indikationsstellung auch abhängig ist von dem, was man mit einer bestimmten Methodik diagnostisch und prognostisch zu leisten imstande ist. Vorausschicken möchte ich weiter die Frage, ob wir die Liquordruckmessung den übrigen Untersuchungsmethoden anzugliedern haben oder nicht. Ich möchte mich diesbezüglich quod luem im verneinenden Sinne äußern und diese Ablehnung damit begründen, daß Fleischmann bei seinen ausgedehnten Untersuchungen eine Liquordrucksteigerung ungemein häufig und als frühestes Symptom bei Lues gesehen hat. Da es aber auch sehr häufig bei nichtsyphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems vorkommt, ist ihr praktischer Wert auf unserem Gebiet relativ gering.

Tritt man nun in die Untersuchung der Flüssigkeit selber ein, so ist, bevor man sich den einzelnen Methoden zuwendet, eine genaue Besichtigung der Flüssigkeit und Abschätzung der Mengen, die man zu den einzelnen Versuchen braucht, notwendig. Zwar hat in jüngster Zeit Plaut darauf hingewiesen, daß man viele Liquorreaktionen als Mikroreaktionen ausführen kann, und darüber ausführliche Einzelheiten berichtet. Diese Mikroreaktionen dürfen aber nur ein Notbehelf sein und können nur dann zum Ziele führen, wenn sie mit größter Exaktheit und Erfahrung ausgeführt werden. Ich habe

auch bisher Abstand genommen, Ausführliches über die von uns ausgeführten Mikroreaktionen zu publizieren, weil ich diese immer als Notbehelf ansah, den man sich nur für den besonderen Fall zusammenstellen muß. Außerdem besteht die große Gefahr, daß, wenn sich die Mikroreaktionen, die natürlich lange nicht mit den Makroreaktionen zu vergleichen sind, einbürgern würden und den Untersuchern dementsprechend nur sehr geringe Liquormengen zur Verfügung gestellt werden würden, die Liquordiagnostik und Liquorforschung überhaupt eine große Einbuße erleiden würden.

Gehen wir nun zu den Makroreaktionen über, so ist vorauszuschicken, daß die Liquoruntersuchung zum Teil daran krankt, daß die betreffenden Methoden jenen des Blutes sklavisch nachgebildet sind und trotz entgegengesetzter Vorschläge von ihnen nicht abgewichen wird. Ich möchte auf diesen Punkt etwas näher eingehen, weil er eine praktisch sehr wichtige, aber trotzdem noch viel umstrittene Methode betrifft, das ist die Zählung der Zellen im Liquor. Hier hat sich die Fuchs-Rosenthalsche Zählkammer in Deutschland mit Recht eingebürgert, und es ist aus rein praktisch-technischen Gründen nicht zu empfehlen, für den Liquor die Thoma-Zeissche Zählkammer, wie C. Stern es vorgeschlagen hat, einzuführen. Ich bin aber von Anfang an gegen die der Kammerzählung vorausgehenden üblichen Handgriffe aufgetreten, die, der Untersuchung des Blutes nachgebildet, die Verhältnisse nur komplizieren. Es sind zwei Punkte zu besprechen: 1. Die Anwendung der Mischpipette, 2. die Frage der Zählflüssigkeit. Die Mischpipette ist eingeführt worden, um einen ganz kleinen Tropfen Blutes mit einer viel größeren Menge der Zählflüssigkeit in exakter Weise zu vermischen. Da aber beim Liquor ja das Umgekehrte der Fall ist, kann sie mit gutem Gewissen ausgeschaltet werden, zumal bei nicht ganz exakter Handhabung die Anwendung der Mischpipette nur zu vielen Fehlern führt. Ich habe daher vorgeschlagen, 10 Tropfen Liquor in eine Haarpipette aufzunehmen, in ein reines Röhrchen auszublasen und mit derselben Pipette dann einen Tropfen der filtrierten Zählflüssigkeit hinzuzufügen. Auf diese Weise ist genau das gleiche Verhältnis, wie in der Mischpipette, gewahrt, die Methode ist aber vereinfacht, die benötigte Liquormenge ist geringer und vor allem, die Mischung kann sofort nach der Lumbalpunktion erfolgen. Dies ist bei der starken Labilität der Liquorzellen unbedingt erforderlich. Als Zählflüssigkeit verwendet man gewöhnlich eine Essigsäuremethylviolettlösung. Der Essigsäurezusatz, der der Auflösung der roten Blutkörperchen dient, ist bei der Untersuchung der weißen aus dem Blute direkt notwendig, weil sonst die Zählung der weißen fast unmöglich ist. Beim Liquor ist es aber gerade wünschenswert, die roten Zellen im Liquor neben den weißen zu erkennen und zu zählen, wozu man ja

bei stärkerem Blutaustritt in den Liquor direkt genötigt ist. Ich empfehle daher, als Zählflüssigkeit nicht die Essigsäuremethylviolettlösung anzuwenden, sondern eine Lösung von folgender Zusammensetzung: 100 ccm 0,9 proz. Kochsalzlösung, 18 ccm konzentrierte wässerige Methylviolettlösung, 1,2 ccm Formol. Zu dem Ideal der Herstellung einer Zählflüssigkeit, durch die es möglich ist, die Liquorzellen schon in der Zählkammer zu differenzieren, wie es die Dunzeltsche Methode für das Blut darstellt, sind wir in einwandfreier Weise noch nicht gelangt. Für Lues spezifische Zellen im Liquor zu finden, ist, wie Sie wissen, mit den bisherigen Methoden noch nicht gelungen, auch nicht für die verschiedenen Formen der Gehirnlues charakteristischen.

Die chemische Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit ist neben der Zelluntersuchung das für die Praxis diffizilste Gebiet. Ich übergehe die Gesamteiweißbestimmungen und komme zu den Globulinreaktionen, unter denen sich mit vollem Recht die Nonne-Apelt-Schummsche Phase I-Reaktion in Deutschland eingebürgert hat. Diese als Mischreaktion, was ich besonders hervorhebe, auch chemisch gut begründete Reaktion hat, was die Grenze normal-pathologisch betrifft, einen Nachteil, den wir aus vielen Arbeiten ersehen. Nichterfahrenen Untersuchern fällt nämlich die Unterscheidung: Spur-Opalescenz, also noch normal, von Opalescenz, pathologisch, schwer. Da wir hier über nephelometrische Methoden, die eine exakte Ablesung gestatten, noch nicht verfügen, habe ich zur Unterscheidung mit günstigem Erfolge die Zentrifugierung der fraglichen Flüssigkeit im Nisslröhrchen vorgeschlagen, für die ich Ihnen nachher Lichtbilder zeigen werde. Zur Objektivierung des Resultates der Phase I sind auch quantitative Methoden vorgeschlagen worden, so von Bisgaard, der zu absteigenden Liquorverdünnungen die gleichen Mengen von Ammoniumsulfatlösung setzt, wie bei der Phase I. Diese rein quantitativen Versuche sind nicht zu verwechseln mit der von mir ausgeführten qualitativen Globulinanalyse durch Fraktionierung, die, wie die Erfahrungen der Literatur und unsere eigenen gezeigt haben, die diagnostische Bedeutung der Phase I zu erweitern imstande ist. (Es werden 3 Diapositive gezeigt und erläutert.) Die viel geübte Reaktion von Pandy führt nur zu einwandfreien Ergebnissen, wenn sie nach der Technik von Zaloziecki ausgeführt wird. Die Sublimatreaktion nach Weichbrodt ist in ihrer diagnostischen Wertigkeit noch nicht genügend erprobt; sie scheint bei negativem Ausfall besonders charakteristisch für normalen Liquor zu sein, bei stark positivem Ergebnis und schwächerer Phase I für syphilitischen Liquor. Wir kommen nun zu dem so ungemein modernen Gebiet der Kolloidreaktionen der Rückenmarksflüssigkeit. Bei diesen handelt es sich bekanntlich darum, daß man zu ansteigenden Liquorverdünnun-

gen bestimmte Mengen einer kolloidalen Lösung hinzusetzt und nach bestimmter Zeit, meist nach 24 Stunden, die Veränderung des Kolloids, bestehend in Ausflockung, Farbenveränderungen und ähnlichem, abliest und kurvenmäßig aufzeichnet. Da bei verschiedenen Erkrankungen die stärkste Kolloidveränderung bei verschiedenen Liquorverdünnungen stattfindet, bekommt man so eine diagnostisch sehr wertvolle qualitative Verbesserung der Liquorreaktionen. Unter den vielen publizierten Kolloidreaktionen hat sich bekanntlich die Goldsolreaktion C. Langes bisher am besten bewährt. Doch hat sie den Nachteil, daß die Goldlösung und dadurch die Kurvenbildung durch Imponderabilien leicht beeinflußt wird; auch ist die Herstellung einer geeigneten Goldlösung oft sehr schwierig. Günstiger liegen daher die Aussichten bezüglich der Mastixreaktion, die von Emanuel eingeführt, von Jacobsthal und Kafka ausgebaut worden ist. Denn die Mastixemulsion ist nicht so labil wie die Goldsollösung, andererseits läßt sich die Empfindlichkeit der Mastixreaktion durch geeignete Maßnahmen leicht steigern. Um sich aber ein richtiges Urteil über die Kolloidreaktionen zu machen und zu wissen, nach welcher Richtung hin sich die Weiterentwicklung der Kolloidreaktionen wird erstrecken müssen, um zu optimalen Ergebnissen zu kommen, möchte ich Ihnen ein paar Grundgesetze der Kolloidreaktionen kurz erörtern. Das erste empirisch festgestellte Gesetz lautet: Die Kolloidempfindlichkeit, also die Intensität, mit der ein zum Liquor zugesetztes Kolloid mit den Liquorkolloiden reagiert, steigt an mit wachsender Salzkonzentration. Wir können also durch Ansteigen der Salzkonzentration eine negative Kolloidreaktion in eine positive umwandeln; wir müssen ferner für die Praxis jene Salzkonzentration wählen, die die pathologischen Kolloidveränderungen am intensivsten zum Ausdruck bringt, bei der aber ein normaler Liquor noch negativ reagiert. Da außerdem das zweite Gesetz lautet, daß jedes Individuum einer kolloidalen Lösung verschieden salz- und kolloidempfindlich ist, ergibt sich 1. die Konsequenz, die versuchsfertige kolloidale Lösung vor der Anstellung der Reaktion auf Salzempfindlichkeit zu prüfen, wie dies Jacobsthal und Kafka für die Mastixreaktion, Kafka für die Goldsolreaktion (Demonstration zweier Diapositive) getan haben, 2. die Notwendigkeit, daß bei Anstellung der verschiedenen Kolloidreaktionen und bei ihrem Vergleich mit genügend kolloidempfindlichen Liquormengen angefangen wird. Auf diese Weise haben wir schon zwei wichtige Neuerungen auf diesem Gebiete festgestellt: 1. Wir können, wie die Erfahrung gezeigt hat, durch den Salzvorversuch bei der Mastix- und auch bei der Goldsolreaktion pseudopositive Reaktionen ausschalten, 2. wie ich schon beim vorjährigen Psychiaterkongresse demonstriert habe: wir können bei der Mastixreaktion, um einwandfreiere Kurven zu erhalten, mit niedrigeren Verdünnungen als 1 : 4 (1 : 1,



1 : 2) beginnen. Ferner bildet die Herstellung der Stamm- und Versuchslösung selbst ein Gebiet, auf dem noch vielfach Unklarheit und Unzufriedenheit herrschen. Bezüglich der Goldsolreaktion ist es Ihnen ja bekannt, daß wir ein ideales Verfahren, um eine brauchbare Goldsollösung herzustellen, noch nicht besitzen, und auch die neue amerikanische Methode von Lederer sowie die Tanninmethode Wo. Ostwalds ergibt nicht immer einwandfreie Resultate. Bei der Mastixreaktion ist die Herstellung der Stammlösung ja leicht, dagegen spielt es eine sehr bedeutsame Rolle, ob wir die Versuchslösung schnell oder langsam herstellen. Es haben deshalb Jacobsthal und Kafka eine ganz genaue Vorschrift zur Herstellung der Mastixversuchslösung gegeben. Leider, meine Damen und Herren, sind die oben genannten Gesetze und auch die Notwendigkeit, sich streng an die Vorschriften zu halten, wenn man vergleichbare Resultate haben will, vielen Nachuntersuchern nicht genügend klar geworden; ich erwähne hier nur Schönfeld, Stern und Poensgen, die sich besonderer Modifikationen bedient haben, aber von diesen aus zu weniger zustimmenden Ergebnissen für die Mastixreaktion überhaupt gekommen sein wollen. (Die bisherigen Ergebnisse der Mastixreaktion werden an 6 Diapositiven erläutert.) Ich habe nun, um gerade dem praktischen Streben nach Vereinfachung der Reaktionen entgegenzukommen, die Technik so weit vereinfacht, daß nicht allzuviel Punkte der Abweichung und des Mißverständnisses gegeben sind, und daß die Reaktion im klinischen Betrieb der Goldsolreaktion ebenbürtig ausgeführt werden dürfte. Die wichtigsten Punkte dieser Methode sind folgende. Die Mastixversuchslösung wird genau nach den Vorschriften von Jacobsthal und Kafka bereitet. Auf den Kochsalzvorversuch kann verzichtet werden, wenn man Salzlösungen wählt, die einerseits für pathologische Fälle das Optimum darstellen, ohne mit normalen Flüssigkeiten sicher positiv zu reagieren, andererseits so beschaffen sind, daß der selbst flockende zweite Teil der Kurve wegfällt, was z. B. durch Zusatz von Natrium carbonicum leicht gelingt[1]). Es ist dann auch möglich, mit der Verdünnung von 1 : 1 oder 1 : 2 zu beginnen, mit welch letzterer Verdünnug Goebel beginnt. Es können ferner, um Liquor zu ersparen, halbe Dosen angewendet werden. Wenn man schließlich die Mastixversuchslösung vor dem Gebrauch färbt, indem man bei Herstellung der Versuchslösung aus der Stammlösung: 8,5 ccm absol. Alkohol und 0,5 ccm einer konzentrierten Sudan III-Lösung und 1 ccm Mastixstammlösung in 40 ccm destillierten Wassers einträgt, sind die Stärkegrade der Ausflockung noch stärker abzulesen als bei der ungefärbten Mastixreaktion. (Demonstration eines Diapositives.) Ich empfehle ganz besonders diese gefärbte Mastixreaktion.

[1]) Das ist uns am besten mit Normosallösungen gelungen, die bei richtig hergestellter Mastixversuchslösung an Stelle der NaCl-Lösung angewendet werden.

Es wird für viele, die sich intensiver mit den Kolloidreaktionen und ihren Problemen beschäftigt haben, klar sein, daß durch diese neue Ausführungsart die Mastixreaktion von manchen Nachteilen, die ihr infolge ihres rein empirischen Aufbaues anhaften, befreit werden kann; aber es ist auch andererseits klar, daß auch diese Form der Mastixreaktion noch nichts Endgültiges darstellt und wir hier noch viele für die Praxis wichtigen Aufschlüsse zu erwarten haben.

Bezüglich der Eiweißreaktionen überhaupt wäre zu betonen, daß eine für Lues spezifische Reaktion bisher nicht gefunden worden ist. Wir haben nun Versuche angestellt, die ergeben, daß wir diesem Ziele vielleicht auf anderen Wegen näherkommen werden. Es ist dies einmal die Anwendung der Milchsäurereaktion Brucks auf den Liquor, wobei sich herausstellt, daß syphilitische Liquores unabhängig von den anderen Liquorreaktionen das Optimum der Milchsäurefällung bei der gleichen Liquorkonzentration haben, andererseits die von mir so genannten Kolloidschutzkurven der Goldsolreaktion, an die C. Lange schon gedacht hat. Hierbei zeigt sich, daß der Kolloidschutz syphilitischer Liquores bis zu den gleichen oder sehr naheliegenden Liquorquantitäten reicht. Ich demonstriere Ihnen diese Versuche, ohne auf besondere Einzelheiten einzugehen, und möchte sie nur als Beweis benutzt haben, daß wir auf diesem Gebiete noch lange nicht am Ende angelangt sind, und daß hier die Forschung noch vieles, gerade für das Luesgebiet Wichtiges herauszubringen imstande sein wird.

Den höchsten Grad der Luesspezifität erreichen ja, wie Sie wissen, die biologischen Reaktionen, vor allem die Wassermannreaktion und dann die Ausflockungsreaktion, die ich hier anschließen möchte. Bezüglich der WaR. möchte ich auf technische Einzelheiten aus naheliegenden Gründen nicht eingehen. Dagegen möchte ich eines Punktes gedenken, der in der neuesten Literatur, speziell durch Rizzo und Eicke, sehr aktuell geworden ist. Es ist dies die Frage der WaR. des inaktivierten Liquors. Eicke hat nämlich gefunden, daß die WaR. bei der Paralyse ungefähr gleich stark auftritt, gleichgültig, ob man aktiven oder inaktiven Liquor verwendet hat, daß aber bei Lues cerebri schon Differenzen zuungunsten des inaktivierten Liquors bestehen, die bei der Lues II am stärksten sind. Wenn sich diese Ergebnisse bewahrheiten sollten, so würden sie uns nicht nur theoretisch interessante Erkenntnisse übermitteln, sondern sie würden uns auch für die Praxis, speziell für die Unterscheidung der Paralyse von der Lues cerebri und dem pathologischen Liquor bei Lues überhaupt manches Wertvolle geben können. Interessant war nach dieser Richtung hin das Studium der Ausflockungsreaktionen. Bezüglich der Sachs-Georgireaktion ist ja gefunden worden, daß die Resultate mit dem aktiven Serum schwächer sind als mit dem inaktiven, gerade im Gegensatz zur WaR. im Blut. Wir haben uns



daher die Frage vorgelegt, ob nicht gerade die Sachs-Georgische Reaktion des Liquors durch Inaktivierung verstärkt werden könnte. Die Ergebnisse dieser Versuche gipfeln darin, daß tatsächlich durch Inaktivierung eine leichte Verstärkung der Sachs-Georgireaktion (und D. M.) erzielbar ist. Im übrigen wäre bezüglich der Sachs-Georgischen Reaktion im Liquor zu sagen, daß sie vorläufig weniger empfindlich ist als die WaR. Auch müssen die Extrakte für den Liquor besonders eingestellt werden, wozu sich besonders das von mir hergestellte Vergleichsagglutinoskop eignet. An Empfindlichkeit ist der Sachs-Georgireaktion in Liquor überlegen die dritte Modifikation von Meinicke (D. M.), die ich als erster auch mit Liquor vorgenommen habe, und die besonders in höheren Dosen empfindlichere Resultate zu geben scheint als die Sachs-Georgireaktion. Freilich scheint auch die Möglichkeit unspezifischer Reaktionen bei der D. M. mehr vorhanden zu sein als bei der Sachs-Georgireaktion. Vielleicht wird es von Interesse sein, zu hören, daß mit beiden Ausflockungsreaktionen Mikroreaktionen möglich sind, worüber ich am anderen Orte berichtet habe.

Zum Schlusse sei einer biologischen Reaktion zu gedenken, die schon 10 Jahre alt ist, die aber eine Sonderstellung einnimmt, weil sie, wie besonders neuere Forschungen gezeigt haben, mit den übrigen Liquorreaktionen nicht parallel zu gehen braucht und einen besonderen prognostischen Wert zu besitzen scheint. Es ist dies die Hämolysinreaktion von Weil und Kafka, über die schon Nonne in seinem Referat gesprochen hat. Ich möchte nun noch betonen, daß neben dem diagnostischen Wert, der der Reaktion fraglos innewohnt, und der speziell zur Differentialdiagnose der Lues cerebri von der Paralyse dient, auch ihre pathogenetische und prognostische Bedeutung nicht zu unterschätzen ist. Sie kann nämlich schon in sehr frühen Luesstadien, kurze Zeit nach der Infektion, unabhängig von den anderen Liquorreaktionen und noch vor Auftreten der WaR. im Blute positiv sein.

Um nun die Befunde, die mit den besprochenen Reaktionen erhoben werden, auch objektiv beurteilen zu können, ist es notwendig, sich darüber zu einigen, was wir als normal und was wir als pathologisch anzusehen haben, und wo die Grenzwerte liegen. Über diesen Punkt besteht leider in der Literatur keine vollkommene Einigung. Der Grund ist darin zu suchen, daß vielfach als Material, von dem man die Normalbefunde genommen hat, Fälle verwendet worden sind, die einen wirklichen normalen Liquor nicht besitzen. Wir wissen nämlich heute, daß der Liquor auf verschiedene Erkrankungen auch außerhalb des Zentralnervensystems mit leichten Veränderungen reagieren kann. Dies gilt für eine Reihe von Stoffwechselkrankheiten, ferner für Infektions- und Hautkrankheiten, bei denen leicht entzündliche Liquorveränderungen auftreten können. Für unser Gebiet kommen hier besonders die Gonorrhöe und eine Reihe von Hautkrankheiten als



Ausgangsmaterial in Betracht. Ist doch Schönfeld, der derartige Erkrankungen als Ausgangsmaterial zur Festlegung der normalen Liquorwerte benutzt hat, zu Befunden gekommen, die keineswegs als normale Liquorwerte bezeichnet werden können. Ich habe mich auf Grund des Studiums der Literatur und eingehender eigener Lumbalpunktionen schon lange mit diesem Punkte befaßt, habe aber nochmals unser Material zusammengestellt, und zwar nur jene 150 Fälle der letzten Zeit, bei denen ein normaler Liquor mit voller Sicherheit anzunehmen war. Auf Grund dieser Zusammenfassung sind wir zu folgenden Werten für den normalen Liquor gekommen: Zellen bis $^{14}/_{3}$ im Kubikzentimeter; $^{15}/_{3}$ Grenzwert; Ph. I: 0 — Sp. Opal.; Weichbrodt: 0; WaR.: bis 1,0 neg.; Sachs-Georgireaktion und D. M. neg. Goldsolreaktion: ganz negativ oder leichte Verfärbung in den ersten Gläschen; Mastixreaktion: negativ; Hämolysinreaktion: negativ.

Für viele Erkrankungen ist es ferner von diagnostischer Wichtigkeit, nicht nur einen Liquorbefund, ein „Momentbild“, wie Fleischmann sagt, zu kennen, sondern die Liquorreaktion im „Längsschnitt“, wie sich Goldberger ausdrückt, beurteilen zu können. Es empfiehlt sich daher, in fraglichen Fällen, wo es nur halbwegs angeht, die Lumbalpunktion in gewissen Abständen zu wiederholen. Für die Diagnostik der Spätlues des Zentralnervensystems habe ich gezeigt, wie notwendig derartige Zusammenstellungen sind.

Fragen wir uns nun, welche Reaktionen in jedem Falle auszuführen sind! Dies richtet sich natürlich nach der Menge des zur Verfügung stehenden Liquors. Zwar habe ich Ihnen eingangs mitgeteilt, daß man unter Zuhilfenahme von Mikroreaktionen fast in jedem Falle mit der Liquormenge auskommen kann; doch habe ich betont, daß die Mikroreaktionen nur einen Notbehelf darstellen sollen und daß man sich möglichst der Makroreaktionen bedienen müsse. Dieses vorausgeschickt, möchte ich mir gestatten, folgenden Untersuchungsplan vorzuschlagen: Als unbedingt notwendig auszuführende Reaktionen gelten ja heute die drei Liquorreaktionen: Zellzählung, Phase I und WaR. im Liquor, die Nonne mit der WaR. im Blute zu den vier Reaktionen zusammengefaßt hat. Daß eine Kolloidreaktion ausgeführt werden muß, wenn es halbwegs angängig ist, ist heute fast überall angenommen. Ferner wäre, wenn genügend Liquor zur Verfügung steht, auch die Hämolysinreaktion auszuführen, die Weichbrodtsche Sublimatreaktion anzuschließen und eventuell die Fraktionierung der Liquorglobuline nach Kafka vorzunehmen. Auch empfiehlt es sich, ein Zellpräparat anzufertigen, wenn dieses auch fur die Lues heute noch mehr theoretischen Wert hat. Ich möchte Ihnen eine Berechnung der Mengen vorlegen, mit denen nun bei exakter Ausführung mit obigen Reaktionen auskommt.

Zellzählung: Haarpipette . .		0,11 ccm (Mischpipette 0,35 ccm!)
Phase I		0,5 ccm
WaR.	zusammen	5,0 ccm
S.G.R.		
Hämolysinreaktion .		
Mastixreaktion (halbe Dosen) 0,25 (1 : 4) — 0,5 (1 : 2) — 1,0 (1 : 1)		
zusammen 5,86 — 6,11 — 6,61 ccm.		

Lassen Sie mich nun noch begründen, warum ich gerade die obigen Reaktionen besonders ausgewählt habe. Vor allem wäre zu betonen, daß alle oben genannten Reaktionen unabhängig voneinander positiv sein können. Es gibt in allen Stadien der Lues Liquores, die z. B. nur eine Vermehrung der Zellen aufweisen. Gerade jene Fälle nun, bei denen nur eine Reaktion positiv ist, sagen am meisten für die Frage der Genese und Bedeutung der betreffenden Reaktion. Die Zellvermehrung ist neben der Liquordrucksteigerung das erste Zeichen der entzündlichen Reaktion der Meningen. Weitere Fortschritte der Cytologie der Rückenmarksflüssigkeit werden es vielleicht ermöglichen, aus der Art der Zellen Schlüsse zu ziehen auf die Art der Meningitis und vielleicht auch die Frage beantworten können, welche anderen speziellen parenchymatösen Prozesse sie begleiten. Eine echte entzündliche Reaktion ohne Zellvermehrung scheint undenkbar. Sie ist meist auch mit Globulinvermehrung verbunden, über deren Qualität uns verschiedene Globulinreaktionen, speziell auch die fraktionierte Ammoniumsulfataussalzung nähere Angaben machen können. Es gibt aber genug Fälle, wo eine Globulinvermehrung ohne Zellvermehrung vorhanden ist. Gerade diese Fälle sind besonders interessant, weil sie auf gewisse, nicht entzündliche Gefäßveränderungen hindeuten. Eine weitere Ergänzung der Globulinreaktionen bilden die Kolloidreaktionen. Neben ihrem rein praktischen Wert, den ich Ihnen demonstriert habe, scheint ihnen eine besondere Bedeutung dadurch innezuwohnen, daß, wie Löwy-Brandt-Mras in der letzten Zeit berichtet haben, sich ein meningitischer und vasculärer Kurventypus auseinanderhalten läßt und es so zu gelingen scheint, mit Hilfe der Kolloidreaktionen diese beiden wichtigen Typen der syphilitischen Erkrankung des Zentralnervensystems zu erkennen und in ihrer Entstehung zu verfolgen. Ferner konnten Nast, Goldberger aus den Ergebnissen der Kolloidreaktionen wichtige prognostische Schlüsse ziehen. Fügen wir hinzu, daß die besondere Stellung der Hämolysinreaktion, die im Liquor sehr frühzeitig, noch vor Auftreten der WaR. im Blut positiv sein kann, uns prognostische und pathogenetische Ausblicke gestattet, und vergessen wir nicht die für die Lues spezifischen Reaktionen der Rückenmarks-



flüssigkeit, wie die WaR., die durch Sachs-Georgi und Meinicke in günstiger Weise ergänzt werden dürften, so ist der Kreis von Reaktionen und daraus hervorgehenden Erkenntnissen geschlossen. Von Wichtigkeit sind dann noch die Korrelationen der Reaktionen zueinander, auf die ich besonders hingewiesen habe: vor allem die Relation entzündliche zu biologische Veränderungen, die auf dem Gebiete der Früh- wie Spätlues gleich praktisch wichtig ist. Schließlich ist die Verfolgung der Therapie mit Hilfe der genannten Reaktionen von Bedeutung. Hier hat Gennerich ja Vorbildliches geleistet. Wenn darüber geklagt wird, daß Liquorbesserungen mit klinischen nicht immer Hand in Hand gehen, so setzt das für den erfahrenen Beurteiler den Wert der Liquorkontrolle nicht herab. Zu einem Pessimismus auf diesem Gebiete, wie er sich in der jüngsten Zeit von mancher Seit geltend gemacht hat, ist also kein Grund vorhanden. Wenn auch durch die Fortschritte der Forschung und die größere Spezialisierung diagnostische Schemata, wie z. B. das von Nonne, in einigen Punkten eingebüßt haben mögen, was bei unserer heutigen Kenntnis atypischer Übergangs- und Mischfälle der Nervenlues, wie sie besonders Jakob beschrieben hat, kein Wunder ist, so sehen wir dafür, daß uns die Liquorforschung, die sich des ganzen Luesgebietes mit Erfolg bemächtigt hat, große neue Tatsachen zu erkennen hilft, die die ganze Frage der Entwicklung der Lues überhaupt, insbesondere der des Zentralnervensystems in ein neues Licht zu rücken geeignet sind. Das Problem der Entstehung und Bedeutung der meningealen Reaktion in den Frühstadien der Lues und ihrer anatomischen Grundlagen, die ja durch die Arbeiten von Fahr, C. Stern, Wohlwill, Königstein und Spregel, Delbanco und Jakob erkannt zu sein scheint, die Frage ferner, ob diese Reaktion in jene der Spätsyphilis übergeht, die den Gegenstand einer Enquete bei den Franzosen gebildet hat und von der größten Mehrheit bejahend beantwortet wird, stehen hier im Vordergrunde. Es folgt das Problem, in welchem Luesstadium der Grund zu künftiger Nervenlues, spez. Paralyse gelegt wird, für welchen Zeitpunkt man ja neuerdings das Primärstadium angegeben hat. Dies und vieles andere sind Fragen, m. H., zu deren Beantwortung, wie Sie zugeben werden, die Liquorforschung erfolgreich mitzuhelfen versucht hat. Für die Praxis heißt es daher, einen pathologischen Liquorbefund als wichtiges pathognomisches Symptom ohne Über- und Unterschätzung buchen und würdigen, für die wissenschaftliche Luesforschung aber, mehr denn je diese interessante Flüssigkeit mit allen Mitteln und größtmöglichster Exaktheit zu untersuchen. Die Liquorforschung, deren weitere Entwicklung ich ja angedeutet habe, wird dann, dessen können Sie sicher sein, weiter ihr gut Teil zur Lösung der heute alle Geister bewegenden Probleme beitragen.



5. Herr **Rost**-Freiburg i. Br.: **Abortivbehandlung der Syphilis.**

M. H. Da Herr Kreibich, welcher ursprünglich die Bearbeitung der Sammelforschung über die Abortivbehandlung der Syphilis übernehmen sollte, verhindert war, bin ich auf Veranlassung des Vorstandes für ihn eingetreten. Einem wiederholt und dringend geäußerten Wunsche unseres verehrten Vorsitzenden folgend muß ich mich in meinen Ausführungen lediglich auf eine Erläuterung der Tabellen und einige damit zusammenhängende Bemerkungen beschränken.

Es sind im ganzen eingegangen ca. 40 Antworten, da einige nicht den Anforderungen der Statistik genügten bzw. aus sonstigen Gründen, auf die ich hier, um Zeit zu sparen, nicht eingehen kann, unberücksichtigt bleiben mußten, hat sich die Zahl noch etwas verringert. Daß die Art und Weise der Bearbeitung erhebliche individuelle Verschiedenheit zeigt, war wohl von vornherein zu erwarten. Die außerordentliche Mühe und Sorgfalt einzelner Einsender möchte ich auch meinerseits nicht verfehlen dankbar zu erwähnen.

Sehr bedauerlich ist, daß eine ganze Anzahl von Namen bekannter Forscher, insbesondere auch einige größere Kliniken nicht vertreten sind. Eine, wenn auch nur kurze, Mitteilung über die Gründe der Nichtbeteiligung wäre immerhin von Wert gewesen. Für meine Klinik, welche in der Zusammenstellung ebenfalls fehlt, muß ich erklären, daß uns eine Beantwortung deshalb unmöglich war, weil ich keine Abortivbehandlung im Sinne der heutigen Sammelforschung habe durchführen lassen. Die Gründe werden sich aus späteren Darlegungen an anderer Stelle ergeben.

Trotz der verhältnismäßig kleinen Zahl von Antworten umfaßt doch das bearbeitete Material die Summe von rund 3000 Fällen. Hiervon entfielen, wie die Tabellen zeigen, auf Gruppe A: Seronegative Primäraffekte 1602 Fälle, auf B: Seropositive Primäraffekte 1381 Fälle.

Da alle zahlenmäßigen Einzelheiten aus den Tabellen zu entnehmen sind, kann ich es mir wohl versagen, die Resultate im einzelnen hier vorzutragen. Der Erläuterung bedürfen zunächst einige Auslassungen und Abweichungen, welche die Tabellen gegenüber dem Fragebogen zeigen.

So mußte auf eine gesonderte Zählung der Fälle mit und ohne Spirochätennachweis deshalb verzichtet werden, weil in der Gesamtübersicht auf S. 3 des Fragebogens diese Trennung nicht durchgeführt ist. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß hierdurch manche Einzelstatistik, soweit die seronegativen Fälle in Frage kommen, etwas an Beweiskraft einbüßt. Wollte man aber angesichts der relativ geringen Zahl von Antworten überhaupt zu etwelchen Schlüssen kommen, so mußte hier eine Konzession gemacht werden, zumal die Namen der Beobachter meist für die Sicherheit der Diagnose eine gewisse Gewähr leisten.



Auf einen weiteren Punkt muß ich noch eingehen: Auf Seite 4 des Fragebogens oben findet sich folgender Vermerk: „Auch über Frühheilung mit 2 Kuren (bei Lues I seropositiva und Lues II recens) sind in ähnlicher Weise zusammenfassende Angaben erwünscht."

Ich habe den Eindruck, daß hierdurch vielfach Zweifel entstanden sind. Der Zweck der Sammelforschung sollte doch wohl eine Statistik über die Abortivbehandlung der Syphilis sein, laut Überschrift, und unter Abortivbehandlung ist die Behandlung des Primäraffektes (seronegativ und seropositiv) mit einer Kur herkömmlich verstanden worden und auch nach der Definition auf Seite 1 anzunehmen. Der Begriff der Frühheilung ist m. W. bisher allgemein nicht anerkannt und verschiedener Auslegung fähig. Hierzu kommt dann noch die Schwierigkeit der Unterscheidung zwischen Lues I seropositiva und Lues II recens. Hinsichtlich der vorliegenden Sammlung ist jedenfalls festzustellen, daß die überwiegende Mehrzahl der Antworten sich nur an das eigentliche Thema gehalten hat, und daß eine Beantwortung dieser anderen Frage nur von ganz wenigen Therapeuten gegeben worden ist. Diese Zahl erschien so gering, auch hinsichtlich des Umfanges des zugrunde liegenden Materials, daß eine befriedigende statistische Bearbeitung als aussichtslos aufgegeben werden mußte.

In der Rubrik „Durchschnittsbehandlung" habe ich mich bemüht, die ungefähre Normalbehandlung des einzelnen Therapeuten wiederzugeben. Es liegt in der Natur der Entwicklung unserer Luestherapie, daß nicht nur zwischen den einzelnen, sondern auch bei jedem selbst, vielfach die Art der Behandlung in bezug auf das verwandte Mittel, Größe der Einzel- und Gesamtdosis, sowie der Intervalle nicht unerheblich wechselt. Im ganzen hat man den Eindruck, daß die Neigung besteht, die Intensität der Kuren zu steigern. Einzelne betonen dies auch ausdrücklich. Der Versuch, ein Urteil über den Wert der einzelnen Behandlungsmethoden, wie insbesondere auch der Mittel, zu bestimmten zahlenmäßigen Ergebnissen zu gelangen, mußte aufgegeben werden, da die Unterlagen hierfür bei den meisten Bearbeitern nach der einen oder anderen Richtung nicht ausreichten und schließlich so kleine Reststatistiken geblieben wären, daß das Gesetz der großen Zahl, die oberste Forderung jeder Statistik, nicht erfüllt werden konnte. Über die von einzelnen Beobachtern gefällten Werturteile wird unten noch kurz zu berichten sein. Das gleiche gilt von der Bearbeitung der Reinfektionen, Neurorezidive und Liquoruntersuchungen.

Wenn ich mir noch ein paar Hinweise zu dem tabellarischen Material gestatten darf, so wäre als interessant hervorzuheben, daß bei den seronegativen Primäraffekten (Tab. I, S. 92/93) die Zahl der Rückfälle doch immerhin 15% beträgt, wobei bemerkenswert ist, daß serologische und klinische Rezidive sowohl insgesamt wie innerhalb der einzelnen Be-



obachtungszeiträume nicht allzu stark voneinander differieren. Wie die Sonderzusammenstellung A (Zusammenfassung aller Fälle nach „Jahresgruppen") zeigt, ist die Zahl der Rückfälle bis zum 2. Jahre einschließlich gleich hoch, später sinkt sie. Es ergibt sich hieraus die notwendige Schlußfolgerung, daß eine zweijährige Nachbeobachtung das mindeste ist, was gefordert werden muß.

Wesentlich höher ist, wie zu erwarten war, die Zahl der Rezidive bei seropositivem Primäraffekt, sie beträgt nahezu ein Drittel aller Fälle. Auch zeigt die Sonderzusammenstellung B, daß das Maximum der Rückfälle im 1. und 2. Jahre liegt, und daß dann ein Abfall auf genau die Hälfte eintritt. Das etwas stärkere Überwiegen der serolog. Rezidive gegenüber den klinischen im Vergleich zu Tab. I wird, wenn man überhaupt diesem Unterschied Bedeutung beilegt, nicht ohne weiteres erklärt werden können. Jedenfalls möchte ich es mir in Rücksicht auf die Zeitersparnis versagen, hier darauf einzugehen. Aber auf ein Bedenken muß ich aufmerksam machen, das ich seinerzeit, als die Fragebogen ausgegeben wurden, unserem Herrn Vorsitzenden gegenüber schon geäußert habe. Ich bin nach den von mir durchgeführten größeren Liquoruntersuchungsreihen bei primärer und Frühsyphilis, auf die ich hier nicht weiter eingehen kann, der Ansicht, daß der negative Ausfall der klinischen und serologischen Blutuntersuchung kein unbedingtes Zeichen für die Rezidivfreiheit ist. Nach m. A. läßt sich nur nach der Untersuchung des Liquor und (da auch dieser bei gewissen Fällen von Hirnlues negativ sein kann) eingehender neurologischer Prüfung mit einiger Sicherheit die völlige Rezidivfreiheit annehmen.

Wir tun also wohl gut, wenn wir die Zahl der rezidivfreien Fälle der Tab. II noch mit einem Fragezeichen versehen, da sie in der allergrößten Mehrzahl bezüglich des Liquorbefundes (und wohl auch neurologisch?) nicht genügend nachkontrolliert sind.

Mit diesen wenigen Erläuterungen darf ich mich wohl in Rücksicht auf die gebotene Kürze begnügen. Anfügen möchte ich noch einige zusammenfassende Bemerkungen bezüglich der von den einzelnen Therapeuten abgegebenen Werturteile. Auch hierbei will ich ein Eingehen auf die Einzelheiten vermeiden. Soweit sich aus dem vorliegenden Material ersehen läßt, stehen sich hier zwei große Gruppen gegenüber. Die eine von diesen hält bei seronegativem Primäraffekt eine Abortivbehandlung im Sinne unseres Fragebogens, also mit einer Kur für möglich (Almkvist, Bais, Friedemann, Heuck, Nägeli, Pürckhauer, Stein, Werther, Ullmann).

Die andere steht dem zweifelnd gegenüber und befürwortet mindestens zwei Kuren (Bering, Boas, Frühwald, Hoffmann, Lewandowsky, Loewenheim, Mucha, Neumann, Neisser-Ullmann, Rille, Sternthal, Stümpke, Winkler).

Tabelle I. Abortivbehandlung be

Nr.	Name	Ort	Gesamtzahl	Rezidivfrei bis 1 Jahr	Rezidivfrei 1 bis 2 J.	Rezidivfrei 2 und m. J.	Serologisches Rezidiv bis 1 Jahr	Serologisches Rezidiv 1 bis 2 Jahre	Serologisches Rezidiv 2 und mehr J.	Klinisches Rezidiv bis 1 Jahr	Klinisches Rezidiv 1 bis 2 Jahre	Klinisches Rezidiv 2 un mehr
1	Almkvist . .	Stockholm .	137	62	34	41	—	—	—	—	—	
2	Arning . . .	Hamburg . .	17	4	8	4	—	—	—	1		
3	Bais	Sumatra . .	3	—	2	—	—			1		
4	Bering . . .	Essen . . .	141	97	40		2	1	—	1	—	
5	Boas	Kopenhagen	151	—		147	—	—		—	—	4
6	Brock . . .	Hannover .	97	58	31	6	2	—		—		
7	Bujés . . .	Konstantinopel	173	31	15	18	21	12	16	19	27	14
8	Friedmann .	Mannheim .	33	16	3	1	10	3	—		—	
9	Frühwald .	Leipzig . .	17	7	1	6	1	—	—	2	—	
10	Hecht . . .	Prag . . .	34	7	11	14	—		—	2	—	
11	Heuck . . .	München . .	9	5	1	3	—		—	—	—	
12	Herxheimer.	Frankfurt .	21	10	2	1	2	3	—	1	2	
13	Hoffmann .	Bonn . . .	91	33	35	19	2	1	—	2	—	
14	Jadassohn .	Breslau . .	72	54	10	5	3			—	—	
15	Kreibich . .	Prag . . .	26	15	5	—	—			6	—	
16	Kuznitzky .	Breslau . .	20	16	3	—	—	—		1		
17	Lewandowsky	Basel . . .	24	9	11	4			—	—	—	
18	Löwenheim .	Liegnitz . .	52	26	24	—	2	—	—	—	—	
19	Mucha . . .	Wien . . .	18	14	-	2	—		—	2	—	
20	Nägeli . . .	Bern . . .	12	8	1	1	—		—	2	—	
21	Neißer-Ullmann	Beuthen . .	49	38	6	2	—			3	—	
22	Neumann. .	Wien . . .	14	9	1	—	3	—	—	1	—	
23	Polland . .	Graz . . .	25	13	4	3	2	2	—	1	—	
24	Pürkhauer .	Dresden . .	10	4	1	4			—	1	—	
25	Rille . . .	Leipzig . .	43	12	11	6	6	1	1	3		3
26	Rock . . .	Troppau . .	3	1	2	—			—	—		—
27	Sachs . . .	Wien . . .	29	8	7	10	—		—	2	—	2
28	Schourp . .	Danzig . . .	5	4	—	—	1	—	—	—	—	
29	Stein . . .	Görlitz . . .	42	19	2	—	21				—	
30	Sternthal . .	Braunschweig	51	28	9	8	5	—	—	1	—	
31	Stümpke . .	Hannover .	10	2	2	—	1	—	—	4	1	
32	Ullmann . .	Wien . . .	81	77	3	1		—	—	—	—	—
33	Werther . .	Dresden . .	39	21	8	5	1	—	—	2	2	
34	Winkler . .	Luzern . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
35	v. Zumbusch	München . .	52	28	12	8	—	—	—	3	1	
			1602	736	305	319	85 (68%)	23 (18,4%)	17 (13,6%)	61 (52%)	33 (28%)	23 (20%
							125 = 52% rd.			117 = 48% rd.		
				1360 = 85%			242 = 15%					



negativen Primäraffekten

Durchschnittsbehandlung	Neuro-Rezidive	Nerv. No.	Re-infektionen
Altsalv. ohne Hg oder 3,0—6,0 Neosilb.-S. + stark Hg-Behandlung	2	?	6
—2,1 Altsalv. + Hg	—		1
utsche, franz. und japan. Präparate meist ohne Hg		—	4
3,15 Neosalv. / 2,5 Silb.-Salv. } ohne Hg oder 2,7 Neosalv. / 2,5 Altsalv. } + Hg	—	—	—
) ccm Ehrlich Hata 606 + Hg	—		2
-2,2 Silb.-Salv. ohne Hg oder 5,0 Neosalv. / 4,2 Natr.-Salv. } + Hg	—	—	6
anz. Präparate und Altsalv. 1,0 oder 4,0—4,5 Neosalv. bei Sero + / 3,5—4,0 Neosalv. bei Sero —		—	1
.5 Neosalv. + Hg	—	—	2
)—5,0 Neosalv. meist + Hg	—	—	
) Altsalv. oder 2,0 Neosalv. + Hg	—	—	
) Neosalv. + Hg	—	—	
0,9—2,5 Sulfoxylat / er 2,5 Silb.-Salv. } ohne Hg oder 2,7 Neosalv. / 2,5 Silb.-Salv. } + Hg	—	—	—
) –3,0 Silb.-Salv. ohne Hg; od. 4,5—6,0 Neosalv. od. Natr.-Salv.	—	—	4
3 –3,0 Silb.-Salv. ohne Hg od. 4,5 Neosalv. + Hg	5	II, IV, VII	5
25 Silb.-Salv. oder 1,8 Neosalv. ohne Hg	—	—	2
5 Neosalv. und Hg	—	—	3
3 Altsalv. oder 2,5—3,5 Silb.-Salv. ohne Hg, 4,0—5,5 Neo- oder Natr.-Salv. + Hg	—	—	—
6 – 4,5 Neosalv. + Hg	—	—	4
5 –3,5 Silb.-Salv. oder 3,0—3,6 Neosalv. + Hg	—	—	—
8 Silb.-Salv. oder 3,0—4,0 Neosalv. + Hg	1	VIII	—
0 –5,0 Neosalv. abwechselnd mit Hg	3	VII, III	—
ilv. und Hg kombiniert	—	—	—
0 Neosalv. meist + Hg	—	—	1
7 –2,1 Silb.-Salv.; 2,5 Neosalv. od. 1,0 Altsalv. meist mit Hg	—	—	4
5 –5,0 Neosalv. ca. zur Hälfte ohne Hg	—	—	
alv. + Hg	—	—	—
0– 4,2 Neosalv. meist + Hg	—	VII, III, VIII	1
5 Silb.-Salv. ohne Hg	—	—	—
4 Altsalv. oder 3,5 Neosalv. + Hg	—	—	—
0–4,0 Silb.-Salv. od. 1,8 Neosalv. meist + Hg	—	—	2
alv. + Hg	—	—	—
ilb.-Salv. ohne Hg oder 3,2—3,5 Neosalv. + Hg	—	—	4
0 Neosalv. oder Natr.-Salv. meist ohne Hg	1	VII	1
0—5,0 Neosalv. + Hg	—	—	
1 Silb.-Salv. ohne Hg oder 4,5—6,0 Neosalv. + Hg	—	—	5
	12		58 = 8,5 %

onderzusammenstellung A.

Von 882 Fällen bis 1 Jahr hatten Rückfälle 146 = 16,5 %
„ 361 „ 1—2 Jahre „ „ 56 = 15,5 „
„ 359 „ über 2 „ „ „ 40 = 11,1 „



Tabelle II. Abortivbehandlung b[...]

Nr.	Name	Ort	Gesamtzahl	Rezidivfrei bis 1 Jahr	Rezidivfrei 1 bis 2 J.	Rezidivfrei 2 und m. J.	Serologisches Rezidiv bis 1 Jahr	Serologisches Rezidiv 1 bis 2 Jahre	Serologisches Rezidiv 2 und mehr J.	Klinisches Rezidiv bis 1 Jahr	Klinisches Rezidiv 1 bis 2 Jahre	Klinisches Rezidiv 2 u[nd] meh[r]
1	Almkvist . .	Stockholm .	117	38	24	27	16	4	2	2	3	1
2	Arning . . .	Hamburg . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	Bais	Sumatra . .	9	5	1	2	—	—	—	1	—	—
4	Bering . .	Essen . . .	98	28	52	—	3	5	—	1	—	—
5	Boas	Kopenhagen.	143	—	—	135	—	—	—	—	—	8
6	Brock . . .	Hannover. .	29	14	6	—	4	—	—	5	—	—
7	Bujés . . .	Konstantinopel	221	42	23	20	29	37	18	26	14	12
8	Friedmamm .	Mannheim .	39	17	7	1	11	—	1	2	—	—
9	Frühwald . .	Leipzig . .	14	4	1	3	2	1	—	2	1	—
10	Hecht . . .	Prag	22	4	7	8	—	1	—	2	—	—
11	Heuck . . .	München . .	4	2	2	—	—	—	—	—	—	—
12	Herxheimer .	Frankfurt . .	21	8	3	—	4	—	1	4	—	1
13	Hoffmann. .	Bonn. . . .	148	62	24	31	13	2	—	14	2	—
14	Jadassohn .	Breslau. . .	75	55	4	6	1	—	—	9	—	—
15	Kreibich . .	Prag	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16	Kuznitzky .	Breslau. . .	7	6	—	—	1	—	—	—	—	—
17	Lewandowsky	Basel . . .	15	12	1	1	—	—	—	1	—	
18	Löwenheim .	Liegnitz . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
19	Mucha . . .	Wien . . .	47	30	—	1	3	3	2	8	—	—
20	Nägeli . . .	Bern	46	19	8	3	9	—	—	6	1	—
21	Neißer-Ullmann	Beuthen . .	4	—	—	—	—	—	—	4	—	—
22	Neumann . .	Wien . . .	4	2	—	—	2	—	—	—	—	—
23	Polland . .	Graz	8	4	1	—	2	1	—	—	—	—
24	Pürkhauer .	Dresden . .	16	4	3	5	3	—	—	—	—	1
25	Rille	Leipzig. . .	76	20	13	6	16	4	1	10	4	2
26	Rock . . .	Troppau . .	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—
27	Sachs . . .	Wien . . .	12	4	—	1	3	—	2	2	—	—
28	Schourp . .	Danzig . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
29	Stein . . .	Görlitz . . .	17	12	—	—	4	—	—	1	—	—
30	Sternthal . .	Braunschweig	51	8	—	1	21	6	—	12	2	1
31	Stümpke . .	Hannover. .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
32	Ullmann . .	Wien . . .	59	48	3	8	—	—	—	—	—	
33	Werther . .	Dresden . .	34	11	6	2	4	—	—	7	4	
34	Winkler . .	Luzern . . .	18	—	5	5	1	3	1	1	2	—
35	v. Zumbusch.	München . .	36	22	2	3	—	—	—	8	1	—
			1391	482	196	269	152 (61,5%)	67 (27%)	28 (11,5%)	127 (68%)	34 (18%)	26 (14%)
							247 = 57 % rd.			187 = 43 % rd.		
				947 = 68,5%			484 = 31,5 %					

opositiven Primäraffekten

Durchschnittsbehandlung	Neuro-Rezidive	Nerv. No.	Re-infek-tionen
Altsalv. ohne Hg oder 3,0—6,0 Neosilb.-S. + starke Hg-Behandlung	—	—	3
–2,1 Altsalv. + Hg	—	—	—
utsche, franz. und japan. Präparate meist ohne Hg	1	VIII	—
3,15 Neosalv. / . 2,5 Silb.-Salv. } ohne Hg oder 2,7 Neosalv. / 2,5 Altsalv. } + Hg	—	—	—
0 ccm Ehrlich Hata 606 + Hg	—	—	—
—2,2 Silb.-Salv. ohne Hg oder 5,0 Neosalv. / 4,2 Natr.-Salv. } + Hg	—	—	—
anz. Präparate und Altsalv. 1,0 oder 4,0—4,5 Neosalv. bei Sero + / 3,5—4,0 Neosalv. bei Sero —	1	VIII	1
15 Neosalv. + Hg	—	—	1
)—5,0 Neosalv. meist + Hg	—	—	—
5 Altsalv. oder 2,0 Neosalv. + Hg	1	VIII	3
0 Neosalv. + Hg	—	—	—
0,9—2,5 Sulfoxylat / ler 2,5 Silb.-Salv. } ohne Hg oder 2,7 Neosalv. / 2,5 Silb.-Salv. } + Hg	—	—	—
0—3,0 Silb.-Salv. ohne Hg; od. 4,5—6,0 Neosalv. oder Natr.-Salv.	—	—	4
3—3,0 Silb.-Salv. ohne Hg od. 4,5 Neosalv. + Hg	—	—	2
25 Silb.-Salv. oder 1,8 Neosalv. ohne Hg	—	—	—
5 Neosalv. und Hg	—	—	—
3 Altsalv. oder 2,5—3,5 Silb.-Salv. ohne Hg., 4,0—5,5 Neo- oder Natr.-Salv. + Hg	—	—	—
6—4,5 Neosalv. + Hg	—	—	—
5 –3,5 Silb.-Salv. oder 3,0—3,6 Neosalv. + Hg	—	—	—
8 Silb.-Salv. oder 3,0—4,0 Neosalv. + Hg	3	VIII	2
0—5,0 Neosalv. abwechselnd mit Hg	—	—	—
alv. und Hg. kombiniert	—	—	—
0 Neosalv., meist + Hg	—	—	—
7—2,1 Silb.-Salv.; 2,5 Neosalv. od. 1,0 Altsalv. meist mit Hg	—	—	—
5—5,0 Neosalv. ca. zur Hälfte ohne Hg	—	—	—
alv. + Hg	—	—	—
0—4,2 Neosalv. meist + Hg	—	—	—
5 Silb.-Salv. ohne Hg	—	—	—
4 Altsalv. oder 3,5 Neosalv. + Hg	—	—	—
0—4,0 Silb.-Salv. od. 1,8 Neosalv. meist + Hg	1	?	—
alv. + Hg	—	—	—
ilb.-Salv. ohne Hg od. 3,2—3,5 Neosalv. + Hg	—	—	—
0 Neosalv. od. Natr.-Salv. meist ohne Hg	—	—	—
0—5,0 Neosalv. + Hg	—	—	—
1 Silb.-Salv. ohne Hg od. 4,5—6,0 Neosalv. + Hg	—	—	—
	7		16

onderzusammenstellung B.

Von 761 Fällen bis 1 Jahr hatten Rückfälle 279 = 37 %
„ 297 „ 1—2 Jahre „ „ 101 = 34 „
„ 323 „ über 2 „ „ „ 54 = 17 „



Eine Mittelstellung scheinen mir einige anzunehmen insofern, als sie in günstig gelagerten Fällen eine Abortivbehandlung für möglich halten, im allgemeinen aber zwei Kuren für sicherer halten (Arning, Hecht, Jadassohn, Polland, Sachs, v. Zumbusch).

Im allgemeinen wird man am meisten nach m. A. Rille zustimmen können, welcher sich wie folgt äußert:

„Für die Möglichkeit einer Abortivheilung ist der Beginn der Behandlung im seronegativen Primärstadium ausschlaggebend. In diesem Stadium behandelte Kranke zeigen am häufigsten langdauernde klinische und serologische Rezidivfreiheit (Heilung?). Die Abortivkur muß stark sein, etwa 4,5—5,0 Neosalvarsan mit einer vollen Quecksilberkur. Ein konstanter Zusammenhang zwischen Intensität der Kur und Dauer der Rezidivfreiheit (Heilung?) besteht nicht; es kann nach schwacher Kur die Rezidivfreiheit lange dauern und umgekehrt. Immerhin sind die Rezidive nach schwacher Kur häufiger.

Der Zeitraum der Rezidivfreiheit darf nicht zu kurz angesetzt werden. Noch nach 5 und 6 Jahren konnten Rezidive beobachtet werden. Durchschnittlich sind 4—5 Jahre anzusetzen.“ Wozu die von mir oben angedeuteten Postulate (Liquor- und neurologische Untersuchung) noch zu treten haben.

Größere Einigkeit besteht bezüglich des seropositiven Primäraffektes, hier werden in der überwiegenden Mehrzahl zwei Kuren, meist mehr verlangt. Daß gelegentlich auch Abortivheilungen möglich sind bei dieser Phase der Infektion, soll und wird keineswegs bestritten. Die beobachteten Reinfektionen dürfen wohl als Beweis hierfür angesehen werden, aber die hohe Zahl der beobachteten Rezidive gibt eine ernste Mahnung, nicht auf den Erfolg einer Kur zu bauen, und es wird einer zukünftigen Statistik vorbehalten bleiben müssen, ob zwei Kuren genügen, wie z. B. E. Hoffmann es für möglich hält, in welcher Stärke diese angewandt werden müssen, in welchem Intervall sie einander folgen sollten und wie lange die Nachkontrolle wird durchgeführt werden müssen. Eine sehr wesentliche Rolle wird auch dem angewandten Mittel zufallen. Welches dies sein wird, läßt sich nach den vorliegenden Angaben und Wertungen noch nicht mit voller Sicherheit erkennen. Einzelne glauben dem Silbersalvarsan eine ausschlaggebende Wirkung zuerkennen zu müssen z. B. Nägeli. Die Mehrzahl drückt sich im Hinblick auf die Kürze der Beobachtungszeit und die noch relative geringe Zahl der damit behandelten Fälle vorsichtig aus. Mehr läßt sich auf Grund des Materials kaum darüber sagen. Erwähnen möchte ich aber noch als wichtig und interessant, daß die größere Mehrzahl der Therapeuten neben dem Salvarsan Quecksilber anwendet und nur die kleinere reine Salvarsankuren durchführt. Einzelheiten ergeben die Tabellen.

Damit hätte ich mich im wesentlichen meiner, wie ich gestehen muß nicht sehr befriedigenden Aufgabe erledigt. Im Hinblick auf eine zukünftige statistische Bearbeitung und zugleich zur Rechtfertigung meiner abweichenden Stellungnahme gegenüber der Fassung des Fragebogens, an der ich nicht beteiligt bin, hätte ich gern die Frage der Abgrenzung und Bezeichnung der einzelnen Abschnitte des Infektionsvorganges hier wenigstens kurz berührt. Ich füge mich dem dringenden Wunsche unserer Leitung, da ich einsehe, daß die hierdurch bedingte Diskussion bei der Fülle des sonstigen Materials zu weit führen würde, und behalte mir vor, an anderer Stelle hierauf zurückzukommen.

Ich versage es mir daher auch, auf die Literatur hier einzugehen sowie bestimmte Leitsätze zu formulieren, deren Begründung abermals Zeit erfordern würde.

Ich hoffe, daß ich, soweit es bei der Ungleichheit des Materials möglich war, alles Wesentliche herausgeholt habe, und bedaure, daß die mühevollen Einzelstatistiken einer Anzahl Bearbeiter aus Mangel an größerem gleichwertigen Material nicht die gebührende Ausnutzung erfahren konnten. Ein Ergebnis wird die diesmalige Sammlung trotz aller Mängel insofern haben, als für ein zukünftiges derartiges Unternehmen wertvolle Erfahrungen gesammelt werden konnten, besonders bezüglich der Ausgestaltung des Fragebogens in formaler und technischer Beziehung.

Möge über einer Sammelforschung in späteren Jahren ein günstigeres Gestirn leuchten!

---

6. Herr W. Kolle: **Über die chemotherapeutische Aktivierung der Salvarsanpräparate auf Grund von Versuchen bei experimenteller Kaninchensyphilis.**

M. H. Das Problem der Salvarsantherapie ist — wie ich in diesem Kreise nicht besonders zu sagen brauche — nach vielen Richtungen hin noch im Fluß. Sie arbeiten klinisch an der Vervollkommnung und Sicherung der Salvarsantherapie, an der Vermeidung der Schädlichkeiten, wie ich mit zahlreichen Mitarbeitern im Georg Speyer-Hause die gleichen Gesichtspunkte durch experimentelle Arbeiten zu lösen oder zu fördern bemüht bin. Ich will Ihnen hier eine Anzahl der Versuchsergebnisse der letzten 2 Jahre unterbreiten, und wenn ich das tue, so möchte ich eins vorausschicken. Nicht die vorläufigen Ergebnisse der immer fließenden, immer neue Gesichtspunkte und auf Grund neuer Tatsachen die Probleme experimentell und klinisch verfolgenden Forschung stellen allein das Fördernde und Fortschrittverheißende dar, sondern ebenso die wissenschaftliche Arbeit und Beobachtung des Verlaufs der Versuche. In diesem Sinne möchte ich Sie an einem Stück Experimentalarbeit teil-



nehmen lassen, die Ihnen vielleicht für Ihre klinischen Maßnahmen nützlich ist, auch wenn die Übertragung der Ergebnisse der Tierversuche auf die klinische Behandlung des syphilitischen Menschen nicht die gleichen Resultate zeitigen sollten, was erst von Ihnen zu prüfen ist.

Wir haben seit mehr als 3 Jahren uns mit der Wirkung der Metalle bei Kaninchensyphilis beschäftigt. Ich möchte Ihnen zunächst die Wirkung des Quecksilbers allein und in Kombination mit Salvarsanpräparaten mitteilen und die Wirkungsweise gegenüberstellen derjenigen der echten Metallsalvarsane, darunter eines neuen Präparates, des Neosilbersalvarsans. Alle Versuche wurden mit dem schon von Paul Ehrlich und Hata benutzten und im Speyer-Hause weiter fortgezüchteten Truffistamm angestellt.

Die meisten Quecksilberpräparate zeigen bei experimenteller Kaninchensyphilis eine Wirkung auf die Spirochäten nur bei Dosen, die ganz in der Nähe der tödlichen liegen oder mit ihr zusammenfallen.

In Fortsetzung früherer Untersuchungen wurde von mehr als 30 Quecksilberpräparaten zunächst die Toxizität für Kaninchen in großen Versuchsreihen bestimmt. Von den am meisten in der Praxis gebräuchlichen wurde außerdem die Heilwirkung bei Kaninchensyphilis geprüft. Die Bestimmung der tödlichen Dosis aller Quecksilberpräparate stößt bei Kaninchen bekanntlich auf große Schwierigkeiten, weil diese Tierart für Hg sehr empfänglich ist und weil neben einer akuten Hg-Giftwirkung leicht eine chronische Vergiftung infolge besonderer Empfindlichkeit der Kaninchen auch nach kleinen Dosen der Hg-Präparate eintritt. Durch große Versuchsreihen läßt sich indessen die Dosis tolerata sowie die Dosis letalis mit genügender Sicherheit ermitteln [1]).

Unter allen untersuchten Hg-Verbindungen sind bis jetzt wenige gefunden worden, die auch in sicher erträglichen Dosen ein Verschwinden der Spirochäten und sogar ein Ausheilen der Schanker herbeiführen, d. h. einen, wenn auch geringen chemotherapeutischen Index aufweisen. Das eine der Präparate (BiHg 52) konnte allerdings bei der chemischen Darstellung nicht konstant in gleicher Zusammensetzung gewonnen werden, während die andere Verbindung (V u. VI) vielleicht einen Ausgangspunkt für die Darstellung therapeutisch wirksamer Quecksilberverbindungen geben wird.

Die Heilung der Primäraffekte bei Kaninchensyphilis vollzieht sich, wenn sie überhaupt erfolgt, nach Anwendung von Hg-Präparaten anders als nach Injektion von Arsenobenzolderivaten. Selbst bei den erwähnten zwei Präparaten, bei denen die Spirochäten vom 3. Tage nach Einverleibung von Dosen, die geringer als die erträgliche waren, bei der Mehrzahl der Tiere dauernd zum Verschwinden gebracht und die Heilung der Schanker herbeigeführt wurden, geht die Ausheilung der Primär-

[1]) Kolle u. Ritz, Dtsch. med. Wochenschr. 1919.



affekte viel langsamer als nach Anwendung von Arsenobenzolderivaten von statten. Auch die Resorption der Schanker erfolgt, ohne daß die Spirochäten wieder auftreten, fast so langsam wie bei den spontan sich zurückbildenden Schankern, die man ja gelegentlich im späteren Stadium der experimentellen Syphilisinfektion der Kaninchen — nach 4—6 monatigem Bestehen der Schanker — beobachten kann.

Im Gegensatz zu den Quecksilberpräparaten erfolgt nach Anwendung der Salvarsanpräparate fast stets rasche Resorption des syphilitischen Gewebes ohne Detritusbildung. Nach Salvarsan sind Lokalrezidive selten, nach Hg Reindurationen häufig beim Kaninchen.

Wir können trotzdem auf Grund solcher Beobachtungen die Hoffnung hegen, daß wir vielleicht doch noch zu praktisch brauchbaren, sicher chemotherapeutisch bei Kaninchensyphilis wirksamen Quecksilberpräparaten gelangen, wenn man das von den genannten Verbindungen auch noch nicht sagen kann. Denn in Analogie mit den Arsenikalien, bei denen die Reduktion des fünfwertigen Arsens zum dreiwertigen die therapeutische Wirksamkeit mit sich bringt, liegt es nahe, anzunehmen, daß auch bei organischen Hg-Verbindungen der Übergang von der zweiwertigen zur einwertigen Form bzw. die Gewinnung von präformierten oder im Körper entstehenden einwertigen Quecksilberverbindungen, den Mercuroverbindungen, das therapeutische Prinzip wirksamer Hg-Körper darstellt. Aber die bisher bekannten, Ihnen hier kurz in ihrer Wirksamkeit skizzierten Quecksilberverbindungen sind bisher nicht zu vergleichen in ihrer Wirksamkeit mit derjenigen der Arsenobenzole. Allerdings ist das Kaninchen gerade für Quecksilber ja ein relativ wenig geeignetes Tier; um so größere Bedeutung dürften aber etwa beobachtete, auch nur geringe, sichere chemotherapeutische Effekte darstellen. Ich werde über die mit Dr. Ritz begonnenen, mit Dr. Ruppert unter Mitarbeit der Laboratoriumsassistentin Frl. Möbus fortgesetzten Studien mit Quecksilberpräparaten später eingehend Mitteilung machen.

Mit Rücksicht auf die von vielen Klinikern immer wieder betonte Notwendigkeit, bei der Behandlung der menschlichen Syphilis das Hg zur Unterstützung der Salvarsantherapie nicht entbehren zu können, sowie andererseits infolge der allgemein anerkannten mächtigen Wirkung, die die Metallsalvarsane, namentlich das Silbersalvarsan, auf die Spirochäten und die Manifestationen der menschlichen Syphilis entfalten, ist von mir die Frage der Wirkung von Hg-Präparaten in Kombination mit Salvarsanpräparaten bei experimenteller Kaninchensyphilis erneut mit Dr. Ruppert und der Laboratoriumsassistentin Frl. Möbus in Bearbeitung genommen worden.

Die Ausführung der kombinierten Behandlung syphilitischer Kaninchen mit stark ausgeprägten Primäraffekten geschah nach den gleichen

(Fortsetzung S. 104.)

Tabelle I.

Dosis tox. 0,04
Dosis tol. 0,025

Wirkung des „grauen Öls“ (intramuskulä

Kaninchen Nr.	Durchmesser der Schanker / Spirochäten vor Injektion	Dosis pro Kilo	1. Tag		2. Tag	
			Spirochätenbefund	Schankerdurchmesser	Spirochätenbefund	Schankerdurchmesser
784	R. 8,1×3,1×2,0 L. 3,8×3,4×2,0 R. + g. bew. L. + + g. bew.	0,045 (0,0045 Hg)	+ g. bew. + g. bew.	8,0×8,4×2,0 8,3×3,4×2,0	+ w. bew. + + g. bew.	3,2×3,4×2,1 3,4×3,6×2,1
804	1,5×1,5×1,0 + + + g. bew.	0,035 (0,0035 Hg)	+ + + g. bew.	1,6×1,6×1,1	+ + + g. bew.	1,5×1,6×1,1
798	R. 1,1×1,3×0,8 L. 1,7×2,2×1,5 R. + g. bew. L. + + g. bew.	0,08 (0,008 Hg)	+ w. g. bew. + g. bew.	1,1×1,3×0,8 1,8×2,2×1,4	+ s. w. bew. + w. bew.	1,2×1,3×0,7 1,9×2,2×1,4
727	1,4×1,4×0,7 + + + g. bew.	0,025 (0,0025 Hg)	+ g. bew.	1,4×1,4×0,9	+ w. g. bew.	1,5×1,4×0,9
733	R. 1,5×1,9×1,1 L. 1,8×1,5×1,0 R. + + g. bew. L. + + + g. bew.	0,02 (0,002 Hg)	+ g. bew. + + g. bew.	1,4×1,7×1,2 1,4×1,5×1,0	+ + g. bew. + + g. bew.	1,3×1,4×1,2 1,4×1,5×1,0
758	R. 1,3×1,6×1,0 L. 1,6×2,0×1,2 R. + + g. bew. L. + + + g. bew.	0,01 (0,001 Hg)	+ bew. + + + g. bew.	1,4×1,6×1,0 1,7×2,0×1,1	—	—

Tabelle II.

Dosis tox. 0,008
Dosis tol. 0,003—0,007

Wirkung von „Hg colloidale“ auf der

Kaninchen Nr.	Durchmesser der Schanker / Spirochäten vor Injektion	Dosis pro Kilo	1. Tag		2. Tag	
			Spirochätenbefund	Schankerdurchmesser	Spirochätenbefund	Schankerdurchmesser
426	1,8×2,9×1,2 + bew.	0,003 (0,0015 Hg)	+ bew.	1,7×2,8×1,4	+ w. g. bew.	1,7×2,7×1,2
466	R. 1,8×2,0×1,1 L. 0,9×1,0×0,7 R. + + g. bew. L. + g. bew.	0,002 (0,001 Hg)	R. + + + unb. L. + + g. b.	1,9×2,3×1,8 0,8×1,2×0,8	+ + unb. + g. bew.	1,8×2,1×1,1 0,8×1,1×0,8
1198	2,0×2,0×1,2 + + + g. bew.	0,002 (0,001 Hg)	+ + bew.	1,8×2,0×1,2	+ + bew.	1,8×2,0×1,1
887	R. 1,8×1,5×0,7 L. 1,5×1,7×0,7 R. + + g. bew. L. + + + g. bew.	0,001 (0,0005 Hg)	+ + + g. bew. + + + g. bew.	1,8×1,4×0,8 1,5×1,7×0,7	+ + + g. bew. + + + g. bew.	1,8×1,8×1,0 1,7×1,8×0,9
1116	R. 1,7×1,7×1,0 L. 1,8×2,4×1,1 R. + + g. bew. L. + + + g. bew.	0,001 (0,0005 Hg)	+ + bew. + + bew.	1,6×1,7×1,0 1,9×2,8×1,3	+ + + g. bew. + + bew.	1,4×1,7×1,0 1,9×2,2×1,3



Tabelle I.

: den Syphilisschanker am Kaninchenhoden.

3. Tag		4. Tag		5. Tag		
pirochäten-befund	Schanker-durchmesser	Spirochäten-befund	Schanker-durchmesser	Spirochäten-befund	Schanker-durchmesser	
- + g. bew. - + g. bew.	3,2×3,5×2,3 3,3×3,7×2,1	+ + g. bew. + + g. bew.	3,3×3,5×2,3 3,4×3,5×2,0	—	—	nicht ausgeheilt
+ + g. bew.	1,6×1,6×1,2	+ + g. bew.	1,7×1,7×1,1	+ + + g. bew.	1,8×1,8×1,1	nicht ausgeheilt
+ w. g. bew. + w. g. bew. vereitert	1,2×1,3×0,6 2,0×2,3×1,5	—	—	+ g. bew. + w. bew.	1,3×1,3×0,9 2,0×2,6×1,5	nicht ausgeheilt
+ s. w. bew. (Eiter)	1,6×1,5×0,9	—	—	+ s. w. bew.	1,4×1,4×0,8	nicht ausgeheilt
—	—	+ + g. bew. + + g. bew.	1,3×1,2×0,9 1,3×1,7×0,8	+ + g. bew. + + + g. bew.	1,5×1,6×1,1 1,2×1,7×0,9	nicht ausgeheilt
+ - g. bew. - + g. bew.	1,6×1,7×1,1 1,8×2,1×1,1	+ g. bew. + + g. bew.	1,7×1,9×1,1 2,1×2,3×1,2	+ + g. bew. + + + g. bew.	1,7×2,0×1,0 2,1×2,3×1,3	nicht ausgeheilt

Tabelle II.

yphilisschanker am Kaninchenhoden.

3. Tag		4. Tag		5. Tag		
Spirochäten-befund	Schanker-durchmesser	Spirochäten-befund	Schanker-durchmesser	Spirochäten-befund	Schanker-durchmesser	
w. g. bew.	1,6×2,6×1,1	+ s. w. bew.	1,6×2,7×1,0	+ g. bew.	1,7×2,7×0,9	nicht ausgeheilt
- + unb. + + g. bew.	1,7×2,0×1,1 0,8×1,1×0,8	+ w. bew. + bew.	1,6×1,9×1,1 0,9×1,0×0,8	+ w. bew. + w. bew.	1,5×1,8×1,0 1,0×1,0×0,7	am 8. Tag 0,002 Hg-colloidale, nicht ausgeheilt
- bew.	1,7×1,9×1,0	+ + bew.	1,6×1,8×1,0	+ + bew.	1,6×1,8×1,0	†
- + g. bew. + + g. bew.	1,8×1,6×1,0 1,5×1,9×0,8	+ + + g. bew. + + + g. bew.	1,7×1,7×0,9 1,5×1,9×0,7	+ + + g. bew. + + g. bew.	1,6×1,8×1,0 1,7×1,7×0,8	am 8. Tag 0,001 Hg-colloidale, nicht ausgeheilt
- + bew. - + bew.	1,5×1,7×1,0 1,8×2,2×1,2	+ + bew. + + bew.	1,5×1,7×1,0 1,9×2,2×1,2	+ + bew. + + bew.	1,5×1,7×1,0 1,7×2,1×1,3	nicht ausgeheilt



Tabelle III.

Dosis tox. 0,01
Dosis tol. 0,0075

Wirkung von „Hg salicyl“ auf de

Kaninchen Nr.	Durchmesser der Schanker Spirochäten vor Injektion	Dosis pro Kilo	1. Tag Spirochätenbefund	1. Tag Schankerdurchmesser	2. Tag Spirochätenbefund	2. Tag Schankerdurchmesser
262	R. 1,9×2,5×1,5 L. 1,8×1,8×1,8 R. + + g. bew. L. + + g. bew.	0,01 (0,0059 Hg)	+ w. bew. + w. unbew.	2,0×2,4×1,4 1,8×1,7×1,2	+ s. w. f. unb. + s. w. unb.	1,6×2,0×1,2 1,7×1,5×1,0
341	R. 2,1×2,4 L. 2,0×1,9 R. + g. bew. L. + + g. bew.	0,0075 (0,0044 Hg)	—	—	+ + bew. unb. + g. bew.	2,0×2,0 2,0×1,5
261	2,0×2,8×1,1 + + + g. bew.	0,005 (0,0029 Hg)	+ g. bew.	—	+ w. bew.	1,9×2,1×1,0
348	R. 2,5×2,5 L. 3,0×2,6 R. + + + g. bew. L. + + + g. bew,	0,0025 (0,0015 Hg)	—	—	+ + g. bew. + + g. bew.	2,7×2,4 2,9×2,3

Tabelle IV.

Dosis tox. 0,02 ccm
Dosis tol. 0,015 ccm

Wirkung des „Novasurols“ auf den Syphili

Kaninchen Nr.	Durchmesser der Schanker Spirochätenbefund vor Injektion	Dosis pro Kilo	1. Tag Spirochätenbefund	1. Tag Schankerdurchmesser	2. Tag Spirochätenbefund	2. Tag Schankerdurchmesser
672	R. 1,4×1,4×1,1 L. 1,3×1,4×1,1 R. + + g. bew. L. + + g. bew.	0,005	R. + g. bew. L. + bew.	1,4×1,4×1,7 1,3×1,5×1,1	+ g. bew. + w. bew.	1,3×1,3×1,1 1,3×1,5×1.1
661	R. 2,2×2,1×1,2 R. + + + g. bew.	0,005	+ + + g. bew.	2,2×2,3×1,2	+ + + g. bew.	2,3×2,5×1.3
685	R. 1,8×1,6×1,1 L. 1,9×1,8×1,2 R. + + + g. bew. L. + + g. bew.	0,01	R. + s. w. bew. L. + w. bew.	1,7×1,6×1,1 1,8×1,8×1,1	+ w. bew. + bew.	1,7×1,5×1,0 1,6×1,7×1,0
759	R. 1,8×1,8×1,0 L. 1,5×1,5×1,0 R. + g. bew. L. + + g. bew.	0,015	R. + g. bew. L. + g. bew.	1,7×1,8×1,0 1,5×1,5×1,0	+ w. bew. + s. w. bew.	1,5×1,7×1,0 1,4×1,5×0,9
668	R. 1,0×1,1×0,7 L. 1,8×1,7×1,2 R. + g. bew. L. + + g. bew.	0,015	R. + w. bew. L. + bew.	1,1×1,1×0,8 1,9×1,8×1,2	—	—
808	R. 1,5×1,9×0,8 L. 1,3×1,2×1,0 R. + g. bew. L. + + + g. bew.	0,0175	R. + w. bew. L. + + g. bew.	1,5×1,9×0,9 1,3×1,3×1,0	0 + s. w. unbew.	1,4×1,7×0,8 1.2×1.2×0.9
1067	R. 1,5×1,7×1,7 L. 1,8×1.7×1,0 R. + + + g bew. L. + + g. bew.	0,02	R. + s. w. unbew. L. + s. w. unbew.	1,4×1,6×1,4 1,7×1,7×1,1	—	—



Tabelle III.

philisschanker am Kaninchenhoden.

3. Tag		4. Tag		5. Tag		
pirochäten-befund	Schanker-durchmesser	Spirochäten-befund	Schanker-durchmesser	Spirochäten-befund	Schanker-durchmesser	
1 unb. 0	1,4×1,7×1,1 1,6×1,4×0,9	0	1,8×1,6×1,0 1,6×1,3×0,8	0	1,8×1,6×0,9 1,5×1,4×0,7	+
+ viele unb. - g bew.	2,0×1,9×1,0 1,9×1,5×0,8	+ viel unb. + bew.	1,9×1,9×1,1 1,9×1,6×0,9	+ + bew. + bew.	1,7×1,8×1,1 2,0×1,5×0,9	nicht ausgeheilt
+ s. w. umb.	1,8×1,9×0,9	0	1,7×1,9×0,9	0	1,6×1,8×0,9	am 82. Tag Sp. +
+ + g. bew. + + g. bew.	2,0×2,6×1,0 2,8×2,4×1,0	+ + g. bew. + + g. bew.	2,1×2,8×1,2 2,9×2,2×1,1	+ + g. bew. + + g. bew.	2,3×3,0×1,2 3,1×2,1×1,2	nicht ausgeheilt

Tabelle IV.

chanker am Hoden des Kaninchens.

3. Tag		4. Tag		5. Tag		
Spirochäten-befund	Schanker-durchmesser	Spirochäten-befund	Schanker-durchmesser	Spirochäten-befund	Schanker-durchmesser	
+ g. bew. + g. bew.	1,3×1,4×0,9 1,4×1,5×1,2	+ bew. + w. bew.	1,8×1,4×1,0 1,4×1,5×1,2	—	—	Tier nicht ausgeheilt, weiterbehandelt mit BiHg 52
+ + g. bew.	2,8×2,7×1,4	+ + + g. bew.	2,4×2,7×1,4	+ + + g. bew.	2,4×2,7×1,4	am 5. und 8. Tag 0,005 ccm pro kg Novasurol, nicht ausgeheilt, weiterbehandelt
—	—	+ s. w. g. bew. 0	1,4×1,3×0,8 1,8×1,8×0,8	+ s. w. g. bew. + w. g. bew.	1,3×1,2×0,7 1,8×1,4×0,7	nicht ausgeheilt, weiterbehandelt m. BiHg 52+Silbersalvarsan
—	—	+ s. w. unbew. 0	1,4×1,4×0,6 1,1×1,3×0,6	0	1,2×1,4×0,7 0,9×1,4×0,5	am 21. Tag R. glatt, L. fast glatt
+ s. w. bew. 0	1,0×1,1×0,8 1,9×1,8×1,0	0	1,0×1,0×0,9 1,6×1,8×1,0	0	1,0×1,1×0,7 1,5×1,6×0,9	am 61. Tag R. glatt, L. fast glatt
0	1,8×1,7×0,8 1,2×1,2×0,9	0	1,3×1,6×0,7 1,1×1,1×0,9	0	1,4×1,5×0,7 1,1×1,1×0,9	am 14. Tag beiders. kaum infiltriert, +
0	1,8×1,3×1,1 1,5×1,4×1,0	0	1,1×1,0×1,0 1,3×1,4×1,0	0	1,0×1,1+0,9 1,3+1,3+1,0	am 37. Tag glatt



Dosis tox. 0,02
Dosis tol. 0,01

Tabelle V.

Wirkung des Hg-Präparates 1 I. auf d

Kaninchen Nr.	Durchmesser der Schanker Spirochäten vor Injektion	Dosis pro Kilo	1. Tag Spirochätenbefund	1. Tag Schankerdurchmesser	2. Tag Spirochätenbefund	2. Tag Schankerdurchmesser
1181	R. 2,5×2,7×1,2 L. 1,8×1,8×0,9 R. ++ g. bew. L. +++ g. bew.	0,01	+ bew. ++ bew.	2,4×2,7×1,2 1,7×1,7×0,9	+ s. w. unb. 0	2,0×2,5×1,0 1,5×1,6×0,9
1182	R. 2,0×2,1×1,3 L. 2,0×2,2×1,1 R. +++ g. bew. L. +++ g. bew.	0,005	+ bew. ++ bew.	2,0×2,1×1,2 1,9×2,2×1,2	+ w. bew. + s. w. unb.	1,9×1,8×1,1 1,8×1,9×1,2
1183	1,7×2,3×1,1 +++ g. bew.	0,0025	++ bew.	1,8×2,3×1,1	+ w. unbew.	1,8×2,2×1,1

Dosis tox. 0,02
Dosis tol. 0,01

Tabelle VI.

Wirkung des Hg-Präparates 1 I. auf de

Kaninchen Nr.	Durchmesser der Schanker Spirochäten vor Injektion	Dosis pro Kilo	1. Tag Spirochätenbefund	1. Tag Schankerdurchmesser	2. Tag Spirochätenbefund	2. Tag Schankerdurchmesser
996	R. 1,0×1,3×0,8 L. 1,5×1,7×1,1 R. ++ g. bew. L. ++ g. bew.	0,005	+ bew. + bew.	1,0×1,2×0,7 1,5×1,7×1,0	0 0	1,0×1,2×0,7 1,4×1,6×1,0
830	R. 2,5×3,5×1,7 L. 2,3×2,5×1,4 R. + g. bew. L. +++ g. bew.	0,004	+ w. bew. + bew.	2,5×3,5×1,7 2,4×2,5×1,4	+ s. w. unb. + s. w. bew.	2,5×3,5×1,6 2,3×2,6×1,4
1141	R. 1,9×1,9×1,2 L. 1,7×1,8×1,1 R. ++ g. bew. L. ++ g. bew.	0,003	+ bew. + bew.	2,0×1,9×1,3 1,6×1,7×1,1	+ s. w. unb. + w. unb.	1,8×1,8×1,2 1,5×1,7×1,0
1189	1,5×1,8×1,3 +++ g. bew.	0,002	++ bew.	1,6×1,8×1,4	+ bew.	1,5×1,9×1,3
1119	1,8×2,3×1,3 ++ g. bew.	0,001	++ bew.	2,0×2,3×1,5	+ bew.	2,0×2,8×1,3

Gesichtspunkten, wie die Bestimmung der Wertigkeit der Salvarsanpräparate und zwar wurde nach Analogie der Versuche von Linser die intravenöse Injektion von Gemischen verschiedener Salvarsanpräparate mit Quecksilberverbindungen herangezogen. Von den Hg-Präparaten wurde zunächst das von Linser für Salvarsan-Hg-Gemische empfohlene Sublimat herangezogen, später gingen wir zur Kombination mit anderen löslichen Hg-Verbindungen über und haben das auch klinisch schon erprobte Novasurol als sehr geeignet für die Mischung mit Salvarsanen gefunden.

Sowohl das Sublimat wie das Novasurol wirken, wie aus den Tabellen ersichtlich, erst in höheren Dosen auf die Spirochäten der Kaninchen-



Tabelle V.

philisschanker am Hoden des Kaninchens.

3. Tag		4. Tag		5. Tag		
pirochäten-befund	Schanker-durchmesser	Spirochäten-befund	Schanker-durchmesser	Spirochäten-befund	Schanker-durchmesser	
0	2,0×2,2×1,0	0	1,7×2,0×1,0	0	1,8×2,0×1,0	am 33. Tage glatt
0	1,5×1,5×0,7	0	1,3×1,4×0,6	0	1,5×1,1×0,6	
0	1,6×1,7×1,0	0	1,7×1,7×1,0	0	1,5×1,5×1,0	am 22. Tage Sp. †
0	1,6×1,7×1,0	0	1,5×1,7×1,0	0	1,3×1,3×1,0	
0	1,8×2,0×1,0	0	1,5×1,7×1,1	0	1,3×1,6×1,0	am 44. Tage Sp. †

Tabelle VI.

yphilisschanker am Hoden des Kaninchens.

3. Tag		4. Tag		5. Tag		
pirochäten-befund	Schanker-durchmesser	Spirochäten-befund	Schanker-durchmesser	Spirochäten-befund	Schanker-durchmesser	
0	1,0×1,1×0,7	0	0,9×1,0×0,7	0	1,0×1,0×0,7	am 22. Tage Sp. †
0	1,3×1,5×1,0	0	1,3×1,4×1,0	0	1,1×1,3×1,0	
0	2,3×3,3×1,5	0	2,2×3,3×1,5	0	2,3×3,3×1,5	am 64. Tage glatt
+ w. bew.	2,8×2,5×1,2	+ w. bew.	2,8×2,4×1,3	0	2,8×2,4×1,4	
0	1,5×1,7×1,1	0	1,6×1,6×1,1	0	1,5×1,4×1,0	am 80. Tage glatt
0	1,5×1,6×1,0	0	1,3×1,4×0,9	0	1,3×1,4×1,0	
+ w. bew.	1,5×1,8×1,2	+ bew.	1,5×2,0×1,2	+ bew.	1,5×2,0×1,1	†
+ s. w. unb.	1,9×2,1×1,2	0	1,7×2,0×1,2	+ w. g. bew.	1,7×2,0×1,2	nicht ausgeheilt

syphilis und führen zu einer Verkleinerung der Schanker, in ganz seltenen Fällen auch zu einer Ausheilung. Diese Dosen sind aber so hoch, daß sie mit der erträglichen bzw. tödlichen Dosis zusammenfallen.

Es wurde hierbei die beachtenswerte und unerwartete Feststellung gemacht, daß syphilitische Kaninchen alle Hg-Präparate besser vertragen als normale Tiere. Wir haben hier eine Analogie zur Toleranz der Paralytiker gegen Salvarsan, während umgekehrt Sekundärsyphilitiker entschieden empfindlicher als normale Menschen gegen die Arsenobenzolderivate sind.

Bei den Mischungen des Sublimats sowohl wie des Novasurols mit den verschiedenen Salvarsanpräparaten kann es sich nicht um Analoga der



Metallsalvarsane handeln. Denn die Mischungen von Salvarsan und Hg bleiben nur ganz kurze Zeit klar, selbst wenn man kleinste Mengen Hg dem Salvarsan zusetzt. Bei Verwendungen größerer Mengen von Hg erfolgt Trübung der Gemische („Tyndallphänomen") und daran anschließend Ausfällung.

Schon dadurch unterscheiden sich die Quecksilbersalvarsanmischungen von den löslichen Metallsalvarsanverbindungen, z. B. dem Kupfer- und Silbersalvarsan, aus denen Abscheidung von metallischem oder colloidalem Kupfer bzw. Silber nur nach eingreifenden chemischen Zersetzungsmaßnahmen erfolgt. Bei den Metallsalvarsanen: Kupfer-, Gold-, Silbersalvarsan sind, wie aus den Untersuchungen von Ehrlich und Karrer[1]), Binz, Bauer und Hallstein[2]) hervorgeht, die Metalle mit dem Salvarsanmolekül in chemischer Bindung. Wir haben in den Metallsalvarsanen neue einheitliche, lösliche chemische Körper mit neuen chemotherapeutischen Eigenschaften vor uns. Um die Bildung solcher löslicher Verbindungen kann es sich aber bei der Mischung von Salvarsanpräparaten mit Hg-Verbindungen nicht handeln.

Die chemischen Reaktionen, die sich bei der Mischung von $HgCl_2$ — und es gilt das gleiche für fast alle bekannten Hg-Verbindungen — mit Arsenoverbindungen abspielen, sind verschieden, je nachdem man die Hg-Verbindung, z. B. das $HgCl_2$, oder das Salvarsan in Überschuß in den Mischungen hat. Auch sind die Reaktionen verschieden, je nachdem Altsalvarsan bzw. Silbersalvarsan oder Methylensulfoxylatarsenobenzolderivate, z. B. Neosalvarsan oder Sulfoxylatsalvarsan benutzt werden. Setzt man — wie aus Mitteilung des Herrn Dr. Kircher und Dipl.-Ing. v. Ruppert über die in den Laboratorien der Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning, Höchst a. M.[3]) ausgeführten Untersuchungen hervorgeht — Sublimat stark im Überschuß zu Altsalvarsan (Verhältnis 4 $HgCl_2$ zu 1 Salv.), so tritt eine Reaktion ein, bei der Calomel, Chlorwasserstoff und freie arsenige Säure entstehen. Bei der sog. Linserschen Totalfällung ($HgCl_2$ und Neosalvarsan) ist, wenn ein großer Überschuß von $HgCl_2$ genommen wird, das gleiche der Fall. Die unlösliche Verbindung, die sich in diesen Fällen abscheidet, ist nicht, wie Bülow annahm, eine unlösliche organische Quecksilberverbindung, sondern Calomel nebst kleinen Mengen metallischen Quecksilbers, während das Arsen als arsenige Säure abgespalten wird (Kircher und v. Ruppert).

Wie die Untersuchungen von Binz und Bauer[4]) ergeben haben,

---

[1]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **48**, 1634. 1915.
[2]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **53**, 416. 1920.
[3]) Privatmitteilung.
[4]) Zeitschr. f. angew. Chemie **34**, 223. 1921.

handelt es sich bei der Mischung von Sublimat mit Salvarsan oder Neosalvarsan um eine größere Anzahl von gleichzeitig stattfindenden Reaktionen. Altsalvarsan wird zu 4-Oxy-3-Aminoarsinoxyd oxydiert, während das Sublimat zu Calomel, oder bei Anwendung kleiner Sublimatmengen, zu metallischem Quecksilber reduziert wird. Bei Anwendung von Neosalvarsan wird dem Sublimat außer der Arsenogruppe auch noch die ebenfalls stark reduzierend wirkende Sulfoxylatgruppe geboten. Wird dem Neosalvarsan wenig Sublimat, wie es Linser für seine therapeutischen Injektionen verwendet, zugesetzt, so kann nach Binz und Bauer neben viel unverändertem Neosalvarsan sich noch bilden: kolloides Quecksilber, Arsinoxyde, zum Teil gebunden an Methylensulfoxylsäure oder methylenschwefelige Säure, arsenobenzol-methylenschweflige Säure, Neosalvarsansäure und daneben die aus dem dem Neosalvarsan beigemengten Hyraldit entstandenen formaldehydschweflige Säure und Formaldehydsulfoxylsäure. Die Neosalvarsansäure und die arsenobenzolmethylenschweflige Säure, die unlöslich sind, fallen zunächst gleichzeitig mit dem metallischen Quecksilber in flockiger Form aus, gehen jedoch rasch in kolloidaler Form in Lösung, während das kolloid verteilte Quecksilber nach einiger Zeit sich in sehr fein verteilter Form abzuscheiden beginnt.

Beim Mischen von Sulfoxylatsalvarsan mit Sublimat sind den Wirkungen von Neosalvarsan und Sublimat analoge Verhältnisse anzunehmen.

Wie zuerst Rothmann und in voller Bestätigung desselben Binz und Bauer gezeigt haben, erscheint das fein verteilte metallische Quecksilber, das durch volle Reduktion des Sublimats entsteht, als wichtigstes Reaktionsprodukt der Mischung Salvarsan-Sublimat, während die übrigen Reaktionsprodukte, namentlich auch die Arsinoxyde, nicht in wesentlichen Mengen auftreten.

Die Einführung von Neosalvarsan-Sublimatgemischen nach Linser bedeutet also eine Zuführung von metallischem Quecksilber in höchstem Dispersitätsgrade, in einer zum Teil, jedoch nicht in erheblichem Maße durch das beigefügte Sublimat veränderten Neosalvarsanlösung, die ihrerseits kolloid ist.

Man kann die bei Mischung von Neosalvarsan und Sublimat in dem von Linser angegebenen Verhältnis vorgehenden chemischen Vorgänge folgendermaßen präzisieren (siehe S. 108).

Diese, bei Mischung von Sublimat und Salvarsan auftretenden kolloidalen Phänome sind für die akuten Giftwirkungen der Hg-Verbindungen von Bedeutung. Wie aus den von mir in Gemeinschaft mit Frl. Leupold ausgeführten Versuchen, von denen ich hier einige Beispiele gebe, hervorgeht, wird das Sublimat z. B. durch die Beimischung kleiner Mengen von Neosalvarsan oder von Sulfoxylatsalvarsan (Präparat Nr. 1882) entgiftet.



20 Gewichtsteile Neosalvarsan + 1 Gewichtsteil Sublimat
entsprechend 70 Molekülen „ + 9 Molekülen „

$$70\ H_2N-C_6H_3(OH)-As=As-C_6H_3(OH)-NH\cdot CH_2\cdot O\cdot SONa + 70\ CH_2(OH)(O\cdot SONa) + 9\ HgCl_2 + 9\ H_2O$$

Neosalvarsan — Hyraldit — Sublimat

$$= 2\ AsO-C_6H_3(OH)-NH_2 + AsO-C_6H_3(OH)-NH\cdot CH_2\cdot O\cdot SOH + AsO-C_6H_3(OH)-NH\cdot CH_2\cdot OSO_2H$$

4-Oxy-3-amino-phenyl-arsinoxyd — 4-Oxy-phenyl-arsinoxyd-3-imino-methylensulfoxylsäure — 4-Oxy-phenyl-arsinoxyd-3-imino-methylenschweflige Säure

$$+ H_2N-C_6H_3(OH)-As=As-C_6H_3(OH)-NH\cdot CH_2\cdot O\cdot SO_2H + 6\ H_2N-C_6H_3(OH)-As=As-C_6H_3(OH)-NH\cdot CH_2\cdot O\cdot SOH$$

4,4′-Dioxyarsenobenzol-3-amino-3′-imino-methylenschweflige Säure — Neosalvarsansäure

$$+ 3\ HO\cdot CH_2\cdot OSOH_2 + 6\ HO\cdot CH_2\cdot OSOH + 9\ Hg + 18\ NaCl$$

Normaldehyd-schweflige Säure — Formaldehyd-sulfoxylsäure — Kolloides Quecksilber

$$+ 61\ H_2N-C_6H_3(OH)-As=As-C_6H_3(OH)-NH\cdot CH_2\cdot O\cdot SONa + 61\ CH_2(OH)(O\cdot SONa)$$

Unverändertes Neosalvarsan — Unveränderter Hyraldit

Auf die Entstehung einer erheblichen Menge von kolloidalem Quecksilber kann diese Entgiftung nicht zurückgeführt werden. Denn die Giftigkeit des kolloidalen Hg entspricht annähernd derjenigen des $HgCl_2$. Es ist vielmehr wahrscheinlich, daß durch innige Mischung des entstehenden kolloidalen Hg mit dem Salvarsan letzteres wie eine Art Schutzkolloid für das Quecksilber wirkt, zugleich die direkte Protoplasmagiftwirkung des Hg auf die Zellen oder die Verankerung an die Organe (Organotropie) verändernd. Umgekehrt werden die genannten Salvarsanpräparate durch das Sublimat nicht wesentlich in ihrer Giftigkeit für Mäuse gesteigert; erst bei länger dauernder Einwirkung tritt die akute, hauptsächlich auf Bildung von Arsinoxyden beruhende Oxydationswirkung des Sublimats zutage. Die Quecksilbervergiftung der Mäuse vollzieht sich bei Verwendung der kleinen Dosen, an denen allein die Entgiftung genauer studiert und kontrolliert werden kann, nicht akut. Die Salvarsanpräparate aber wirken um so stärker, je mehr sie oxydiert sind. Daher die Unterschiede, die auf den Tabellen in den einzelnen Kolumnen bezüglich der Zeitdauer des Todeseintritts zutage treten. Bei der Auswertung der Salvarsanpräparate (Neosalvarsan, Silbersalvarsan, Neosilbersalvarsan und Sulfoxylatsalvarsan Nr. 1882)

gemischt mit Novasurol und Sublimat, bei syphilitischen Kaninchen lassen sich einige bemerkenswerte Tatsachen verzeichnen (Tab. VII, VIII, IX).

Wir müssen auf diese Phänomene vom chemotherapeutischen Standpunkte etwas eingehen. Durch die Beimischung kleiner Dosen von Sublimat oder Novasurol zum Salvarsan tritt keine Erhöhung der Giftigkeit der Salvarsanpräparate ein, wohl aber eine Verringerung der *akut* auf die Spirochäten wirkenden Dosis. Es wird ferner ein schnelleres Verschwinden der Spirochäten nach Einverleibung der Gemische erzielt, als es bei gleichen Dosen oder sogar noch höheren Dosen der genannten Salvarsanpräparate ohne Hg erfolgt. Die Schanker werden rascher weich als bei gleichen oder höheren Dosen Salvarsan ohne Hg, die Ödeme gehen zunächst zurück. Wir haben also eine *chemotherapeutische Aktivierung der Salvarsanwirkung* auf die Spirochäten vor uns, die nicht auf die Entstehung kleiner Mengen von Arsinoxyden bei der Mischung zurückgeführt werden kann.

Da das Novasurol und das Sublimat ohne Salvarsan erst in solchen Dosen auf die Syphilisspirochäten im Kaninchenkörper wirken, die nahe an der verträglichen Dosis liegen oder mit ihr zusammenfallen, und da ein Ausheilen der syphilitischen Primäraffekte selbst dann bei den meisten Tieren nicht erzielt wird, weil sie infolge der relativ hohen Quecksilberdosis sterben, so kann die Beimischung der kleinen Menge von Quecksilber nicht ohne weiteres im Sinne einer einfachen Kombinationswirkung und dadurch erfolgenden Potenzierung der Wirkung gedeutet werden. Die für Narcotica (*Bürgi*) sowie für Chemotherapeutica und Desinfektionsmittel angenommene Hypothese der verschiedenen Angriffspunkte mehrerer Medikamente (*Ehrlich*, *Bürgi*) kann zur Erklärung dieser potenzierten Effekte nicht herangezogen werden. Wir müssen vielmehr nach anderen Erklärungen suchen. Da ist zunächst zu bemerken, daß die Dauerwirkung, d. h. die rezidivfreie Wirkung der Präparate durch die kleine Beimengung von Quecksilberpräparaten trotz schnellen Verschwindens der Spirochäten nicht gewährleistet wird. Es treten trotz raschen Verschwindens der Spirochäten und *langsamem Rückgang der Schanker bis zu kleinsten Infiltraten* („fast glatt") *auffallend häufig und früh Reindurationen mit Spirochäten ein.* Das deutet darauf hin, daß wir nicht eine durch Salvarsan verstärkte direkte Wirkung der Hg-Präparate auf die Spirochäten annehmen können. Man kann verschiedene Erklärungen für die geschilderte chemotherapeutische Aktivierung heranziehen: am wahrscheinlichsten ist, daß durch die stark an das syphilitische Gewebe und an die Spirochäten verankerten Salvarsanpräparate das in feinster Verteilung und zum Teil kolloidal ausgefällte Hg, für das die auch auf diese Weise stärker kolloid gewordenen Salvarsanpräparate gewissermaßen ein Schutz-


(Fortsetzung S. 114.)



Tabelle VII. Neosalvarsan und Sublimat in Mischung.

a) Einwirkungszeit 10 Minuten.

Tage	Neo. / $HgCl_2$	I $^1/_{500}$ $^1/_{12000}$	II $^1/_{500}$ $^1/_{12000}$	III $^1/_{500}$ $^1/_{12000}$	IV $^1/_{500}$ $^1/_{12000}$	V $^1/_{500}$ $^1/_{12000}$	VI $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	VII $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	VIII $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	IX $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	X $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	XI $^1/_{500}$ $^1/_{8000}$	XII $^1/_{500}$ $^1/_{8000}$	XIII $^1/_{500}$ $^1/_{8000}$	XIV $^1/_{500}$ $^1/_{8000}$	XV $^1/_{500}$ $^1/_{8000}$
1																
2			† 2.													
3																
4							† 4.									
5																
6																
7											† 7.					† 7.
8					† 8.											
9																
10															† 9.	
11														† 11.		
12																
									† 16.							

Neosalv.-Kontrollen.

Tage	$^1/_{500}$	$^1/_{500}$
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		

b) Einwirkungszeit $4^1/_2$ Stunden.

Tage	Neo. / $HgCl_2$	I $^1/_{500}$ $^1/_{12000}$	II $^1/_{500}$ $^1/_{12000}$	III $^1/_{500}$ $^1/_{12000}$	IV $^1/_{500}$ $^1/_{12000}$	V $^1/_{500}$ $^1/_{12000}$	VI $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	VII $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	VIII $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	IX $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	X $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	XI $^1/_{500}$ $^1/_{8000}$	XII $^1/_{500}$ $^1/_{8000}$	XIII $^1/_{500}$ $^1/_{8000}$	XIV $^1/_{500}$ $^1/_{8000}$	XV $^1/_{500}$ $^1/_{8000}$
1												†				
2																
3														† 3.		
4																
5																† 5.
6															† 6.	
7																
8										† 8.						
9																
10																
			† 17.						† 12.							

Neo. nach $4^1/_2$ Std.

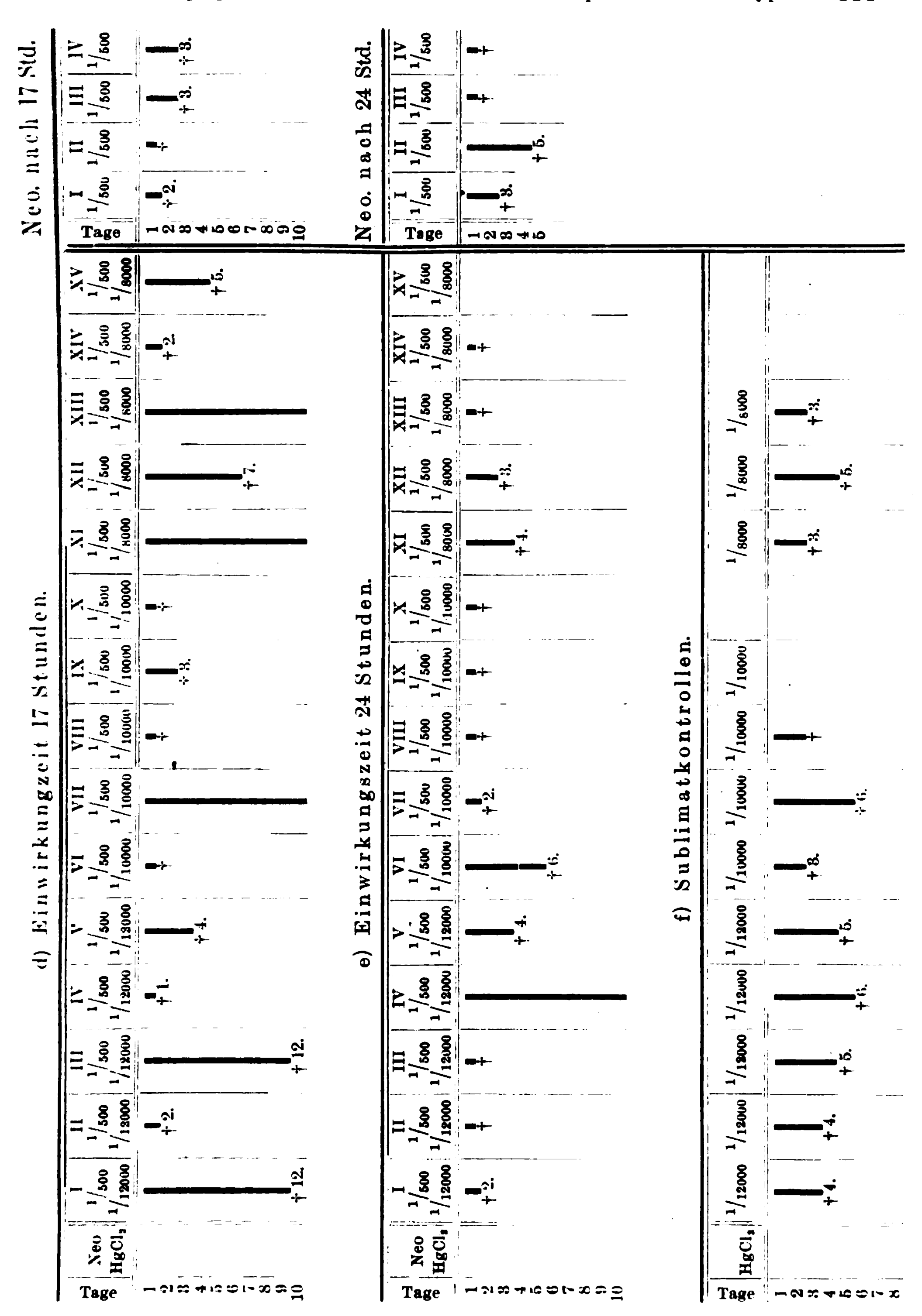
Tage	I $^1/_{500}$	II $^1/_{500}$	III $^1/_{500}$	IV $^1/_{500}$	V $^1/_{500}$
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

c) Einwirkungszeit $6^1/_2$ Stunden.

Tage	Neo. / $HgCl_2$	I $^1/_{500}$ $^1/_{12000}$	II $^1/_{500}$ $^1/_{12000}$	III $^1/_{500}$ $^1/_{12000}$	IV $^1/_{500}$ $^1/_{12000}$	V $^1/_{500}$ $^1/_{12000}$	VI $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	VII $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	VIII $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	IX $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	X $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	XI $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	XII $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	XIII $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	XIV $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$	XV $^1/_{500}$ $^1/_{10000}$
1																
2				† 2.										† 2.		† 2.
3		† 3.				† 3.										
4									† 4.							
5					† 5.		† 5.									
6																
7																
8																
9																
10																

Neo. nach $6^1/_2$ Std.

Tage	I $^1/_{500}$	II $^1/_{500}$	III $^1/_{500}$	IV $^1/_{500}$	V $^1/_{500}$
1					
2					
3					
4			† 4.		
5					
6					
7					
8					
9					
10					


Neo. nach 17 Std.
d) Einwirkungzeit 17 Stunden.
Neo. nach 24 Std.
e) Einwirkungszeit 24 Stunden.
f) Sublimatkontrollen.
Tage
Neo
HgCl₂

Dosis tox. 0,15
Dosis tol. 0,13

Tabelle VIII. Wirkung des „Neosilbersalvarsan

Kaninchen-Nr.	Durchmesser der Schanker Spirochäten vor Injektion	Dosis pro Kilo	1. Tag Spirochätenbefund	1. Tag Schankergröße	2. Tag Spirochätenbefund	2. Tag Schankergröße
650	L. 1,7 × 1,8 × 1,3 L. + + + g. bew.	0,02	+ s. w. unbew.	1,6 × 1,8 × 1,2	0	—
649	L. 1,4 × 1,8 × 1,1 R. 1,5 × 1,8 × 1,1 L. + + + g. bew. R. + + + g. bew.	0,015	R. + s. w. unbew. L. + s. w. z. T. unbew.	1,3 × 1,8 × 1,2 1,5 × 1,8 × 1,2	0 0	—
646	R. 1,5 × 1,8 × 1,2 L. + + + g. bew.	0,01	+ + g. bew.	1,5 × 1,8 × 1,1	+ g. bew.	1,5 × 1,6 × 1,1
1118	L. 1,7 × 1,9 × 1,4 L. + + g. bew.	0,009	+ s. w. unbew.	1,6 × 1,8 × 1,3	0	1,6 × 1,7 × 1,3
868	R. 2,3 × 2,4 × 1,2 R. + + + g. bew.	0,008	+ w. bew.	2,2 × 2,4 × 1,2	0	2,0 × 2,4 × 1,1
1131	R. 2,0 × 2,2 × 1,3 L. 1,7 × 1,7 × 1,2 R. + + g. bew. L. + + + g. bew.	0,007	+ + bew. + w. g. bew.	1,8 × 1,8 × 1,3 1,7 × 1,7 × 1,2	+ s. w. bew. + bew.	1,7 × 1,9 × 1,2 1,6 × 1,6 × 1,2
1108	R. 1,6 × 1,6 × 1,0 L. 1,6 × 2,0 × 1,2 R. + + g. bew. L. + + g. bew.	0,006	R. + bew. L. + unb.	1,7 × 1,5 × 1,0 1,5 × 1,2 × 1,2	+ s. w. unb. + s. w. unb.	1,6 × 1,5 × 1,1 1,4 × 1,4 × 1,1

Dosis tox. 0,02 Dosis tox. 0,15
Dosis tol. 0,015 Dosis tol. 0,13

Tabelle IX. Wirkung des „Neosilbersalvarsan un

Kaninchen-Nr.	Durchmesser der Schanker Spirochäten vor Injektion	Dosis pro Kilo	1. Tag Spirochätenbefund	1. Tag Schankerdurchmesser	2. Tag Spirochätenbefund	2. Tag Schankerdurchmesser
1028	R. 1,7 × 1,9 × 1,0 + + + g. bew. Papel + g. bew.	0,01 0,003	R. + w. unb. P. + s. w. unb.	1,7 × 2,0 × 1,0	0 0	1,5 × 1,8 × 1,1
1073	R. 1,6 × 1,5 × 1,1 L. 1,3 × 1,6 × 1,0 R. + + + g. bew. L. + + + g. bew.	0,008 0,003	R. + w. unb. L. + w. unb.	1,5 × 1,5 × 1,1 1,4 × 1,5 × 1,0	0 + s. w. unb.	1,3 × 1,4 × 1,0 1,3 × 1,5 × 1,0
1184	R. 1,7 × 1,9 × 1,2 L. 1,7 × 1,8 × 1,2 R. + + + g. bew. L. + + g. bew.	0,007 0,004	R. + unb. L. + unb.	1,8 × 1,9 × 1,2 1,6 × 1,9 × 1,3	+ w. unb. + w. unb.	1,7 × 1,8 × 1,1 1,5 × 1,8 × 1,2
1182	R. 1,5 × 1,7 × 1,0 L. 1,8 × 2,0 × 1,2 R. + + + g. bew. L. + + g. bew.	0,006 0,004	R. + + unb. L. + + unb.	1,6 × 1,8 × 1,0 1,8 × 2,0 × 1,2	+ unb. + w. unb.	1,5 × 1,6 × 0,9 1,7 × 1,8 × 1.2
1134	R. 1,7 × 2,2 × 1,8 R. + + g. bew.	0,004 0,005	+ bew.	2,0 × 2,3 × 1,5	+ w. bew.	2.0 × 2,[illegible] × 1.5
1109	R. 1,7 × 1,8 × 1,0 L. 2,0 × 2,1 × 1,1 R. + + + g. bew. L. + g. bew.	0,004 0,003	R. + bew. L. + w. bew.	1,6 × 1,8 × 1,0 1,9 × 2.0 × 1,1	+ w. bew. + s. w. bew.	1,5 × 1,6 × 1.0 1.8 × 1,9 × 1,0
831	R. 2,8 × 2.7 × 1,1 L. 2,7 × 2,8 × 0,9 R. + w. g. bew. L. + + g. bew.	0,003 0,005	R. 0 L. + bew.	2,7 × 2,8 × 1,2 2,7 × 2,9 × 1,0	+ w. g. bew. + w. g. bew.	2.5 × 2,7 × 1,2 2,7 × 2,7 × 1,0
1072	R. 2.0 × 2,0 × 1,2 L. 2,[illegible] × 2.1 × 1,5 R. + + + g. bew. L. + + + g. bew.	0,002 0,003	R. + + + g. b. L. + + + g. b.	2,0 × 2,1 × 1,3 2,0 × 2,1 × 1,5	+ + bew. + + g. bew.	1,9 × 2,1 × 1,3 2,0 × 2,1 × 1,4

den Syphilisschanker am Kaninchenhoden.

3. Tag		4. Tag		5. Tag		
irochäten-befund	Schanker-größe	Spirochäten-befund	Schanker-größe	Spirochäten-befund	Schanker-größe	
0	1,4×1,4×1,0	0	1,3×1,4×1,0	0	1,2×1,3×1,0	am 21. Tag glatt
0 0	1,2×1,4×1,0 1,1×1,3×0,9	0 0	1,2×1,3×1,0 1,1×1,3×0,9	0 0	1,0×1,2×1,0 1,1×1,2×0,8	am 21. Tag glatt
s. w. bew.	1,3×1,5×1,1	+ w. bew.	1,2×1,4×1,0			am 31. Tag R. glatt, L. fast glatt
0	1,5×1,6×1,0	0	1,3×1,5×1,1	0	1,3×1,6×0,9	glatt
0	1,9×2,3×1,1	0	1,9×2,0×1,0	0	1,7×1,7×1,0	am 23. Tag Sp. +
0 0	1,6×2,0×1,1 1,2×1,5×0,9	+ s. w. bew. 0	1,6×2,0×1,1 1,3×1,3×0,8	0 + w. bew.	1,6×2,1×0,9 1,4×1,4×0,9	nicht ausgeheilt
0 0	1,5×1,5×1,0 1,4×1,5×1,0	0 0	1,5×1,4×1,1 1,4×1,5×1,0	+ w. unb. 0	1,5×1,5×1,0 1,4×1,5×1,0	am 22. Tag Sp. +

ovasurol" auf den Syphilisschanker am Kaninchenhoden.

3. Tag		4. Tag		5. Tag		
pirochäten-befund	Schanker-durchmesser	Spirochäten-befund	Schanker-durchmesser	Spirochäten-befund	Schanker-durchmesser	
0 0	1,5×1,6×1,0	0 0	1,5×1,5×0,8	0 0	1,4×1,4×0,8	am 15. Tag glatt
0 s. w. unb.	1,2×1,3×0,9 1,2×1,4×1,0	0 0	1,2×1,2×1,0 1,2×1,3×0,9	0 0	1,2×1,2×0,8 1,0×1,2×0,7	am 30. Tag glatt
0 0	1,6×1,6×1,0 1,5×1,6×1,0	0 0	1,5×1,5×0,8 1,4×1,5×1,0	0 0	1,5×1,5×0,8 1,3×1,4×1,0	am 22. Tag glatt
s. w. unb. s. w. unb.	1,3×1,4×0,7 1,5×1,6×1,0	0 0	1,3×1,3×0,7 1,4×1,6×1,0	0 0	1,2×1,1×0,6 1,3×1,4×0,9	am 14. Tag Spir. +
w. unb.	2,0×2,2×1,2	+ g. bew.	2,0×2,2×1,2	+ g. bew.	2,3×2,5×1,3	nicht ausgeheilt
s. w. unb. s. w. unb.	1,5×1,6×0,9 1,6×1,9×1,0	0 0	1,5×1,6×1,0 1,7×1,8×1,0	0 0	1,4×1,5×0,9 1,7×1,7×1,0	am 33. Tag Spir. +
—	—	—	—	0 0	2,0×2,5×1,0 2,2×2,1×1,1	am 10. Tag Spir. +
g. bew. - g. bew.	1,7×2,0×1,3 1,8×2,0×1,2	+ + g. bew. + + g. bew.	1,8×2,1×1,3 1,9×2,0×1,3	+ + g. bew. + + g. bew.	2,0×2,2×1,3 2,0×2,1×1,4	nicht ausgeheilt



kolloid darstellen, mit in die syphilitischen Gewebe hineingerissen wird und dort indirekt auf die Spirochäten wirkt. Es ist da zu denken an die entwicklungshemmende Wirkung der Hg-Eiweißverbindungen, die entstehen. Alle Hg-Verbindungen, mögen sie in wasserlöslicher oder wasserunlöslicher Form einverleibt sein, werden im Organismus in gelöste Form, und durch Blut und Lymphe in alle Zellen des Körpers übergeführt. Sie werden so allgemeine Protoplasmagifte, zugleich aber auch entwicklungshemmend für die Vermehrung der Spirochäten. Bereits Ehrlich hatte diese Art der Sterilisierung durch Verhinderung der Vermehrungsfähigkeit der Spirochäten ins Auge gefaßt. Die entwicklungshemmende Wirkung der Hg-Verbindungen kann man sich aber auch so erklären, daß man sagt: Hg verändert die Zellen biologisch und macht sie zu Nährböden für die Spirochäten ungeeignet bzw. führt zur Ausstoßung der für die Spirochäten nötigen Nährstoffe, so daß die Spirochäten nicht in die Zellen eindringen oder auf ihnen leben können. Ich erinnere in dieser Beziehung nur an die Vorstellungen, die bezüglich der WaR. und ihrer Bedeutung für die Entstehung der Spirochätenverbreitung im Organismus neuerdings von Wassermann vorgebracht worden sind, ohne daß ich hier zu den theoretischen Vorstellungen auf Grund von Versuchen bisher Stellung nehmen konnte. Daneben kommt aber die zellenaktivierende Wirkung der Quecksilberpräparate in Frage. Das Hg wirkt auf die Zellen aktivierend und führt zu einer Mobilisierung spirochätenfeindlicher Stoffe. Man kann das als Umstimmung oder Aktivierung der Gewebe bezeichnen und sie in Analogie setzen zu der sogenannten Protoplasmaaktivierung.

Bei dieser Sachlage ist es wohl am besten, von einer neuen Hypothese abzusehen, vielmehr einfach die Tatsache zu registrieren, daß die Hg-Präparate auf die Salvarsanpräparate aktivierend wirken, und zwar im Sinne der Erhöhung der akuten chemotherapeutischen Wirkung der Arsenobenzolderivate auch in kleinen Dosen. Ich möchte deshalb auch von einer chemotherapeutischen Aktivierung sprechen, ohne daß wir imstande wären, das Wesen dieses Vorgangs, soweit es die Heilung der Primäraffekte der Kaninchensyphilis betrifft, völlig zu überschauen. Sicher ist nur, daß die Hg-Verbindungen, gemischt mit den Salvarsanpräparaten, die starke Affinität zu den Spirochäten und zum syphilitischen Gewebe haben, in die spirochätenhaltigen Teile des Organismus, also hier hauptsächlich in die Schanker, in viel größerem Umfange gelangen, als wenn Hg-Verbindungen allein injiziert werden.

Wichtig ist noch, daß man bei Rekurrensinfektion, bei der die Anwendung von Mischungen des Novasurols und des Sublimats mit verschiedenen Salvarsanpräparaten versucht wurde, keine Erhöhung des Titers der Salvarsanpräparate durch Hg her-



beiführt. Bei Rekurrens tritt ja auch ohne Salvarsan schon eine krisenhafte, auf Entstehung von Antikörpern beruhende Sterilisierung des infizierten Körpers ein. Bei Anwendung von Salvarsan summiert sich diese Wirkung der Antikörper mit der direkten des Salvarsans, wird vielleicht schon ad maximum erhöht. Die Hg-Präparate haben keine direkten Angriffspunkte auf Rekurrensspirochäten. Daher findet auch keine Erhöhung der chemotherapeutischen Wirkung der Salvarsanpräparate durch Hg bei Rekurrens statt. Ferner sind die Rekurrensspirochäten reine Blutparasiten, die Protoplasmawirkungen der Hg-Präparate können daher hier keine Rolle spielen.

Aus alledem ergibt sich auch, wie verschieden die Wirkung der Hg-Salvarsangemische sowie der Quecksilbersalvarsankombinationen, bei denen Hg gleichzeitig mit Salvarsanpräparaten, aber an anderen Stellen einverleibt wird, sich gestaltet, verglichen mit der Wirkung der echten Metallsalvarsane. Bei diesen liegt eine einheitliche chemische Verbindung vor, nicht aber bei den Salvarsanquecksilbergemischen. Bei den Metallsalvarsanen sind nicht zwei Körper, das Salvarsan und die Metalle nebeneinander vorhanden und in chemische Wechselwirkung getreten, wobei die am Beispiel des Neosalvarsans und Sublimats näher studierten Körper auftreten können, denn es verhalten sich fast alle Quecksilberverbindungen, die organischen und anorganischen, hier prinzipiell gleich, sondern die Metallsalvarsane sind stabile, neue Verbindungen mit neuen chemischen Eigenschaften. Es erfolgen keinerlei chemische Umsetzungen mehr. Es entsteht z. B. weder in vitro noch in vivo beim Silbersalvarsan etwa neben dem Salvarsan kolloidales Silber, sondern das Silber ist an das ganze Salvarsanmolekül, vorwiegend an die Amidogruppe, als Silber bzw. Silberoxyd gebunden. Das Silbersalvarsan entfaltet als solches seine biologischen und chemotherapeutischen Eigenschaften. Bei Kaninchensyphilis führt es auch in den kleinsten heilenden Dosen, wenn die Spirochäten rasch zum Verschwinden gebracht werden, stets zur raschen und rezidivfreien Dauerheilung der Primäraffekte, nicht nur zu vorübergehender chemotherapeutischer Aktivierung des Salvarsans, sondern zu einer Herabsetzung der wirksamen Dosis und Hebung des chemotherapeutischen Index. Das Silber wirkt außerdem allein auch auf die Syphilisspirochäten, und zwar bei Kaninchensyphilis in therapeutisch wirksamen Dosen. Deshalb ist das Silbersalvarsan als ein echtes Kombinationsmittel aufzufassen. Das Silber mit Salvarsan ergibt eine Potenzierung im Sinne von Ehrlich und Bürgi. Für die Quecksilbersalvarsangemische ist diese Auffassung bisher nicht möglich, vielmehr eine komplexe Wirkung im Sinne der oben gemachten Ausführungen anzunehmen.



Von dem Gesichtspunkte der chemotherapeutischen Aktivierung der Salvarsanpräparate sind wir auch bei der Herstellung des Neosilbersalvarsans ausgegangen. Diese von mir in Gemeinschaft mit Binz und Bauer ausgeführten Arbeiten haben nach Überwindung mancher technischen Schwierigkeiten, an denen auch die Chemiker der Höchster Farbwerke Dr. Ammelburg, Dr. Scholl und Dr. Streitwolf beteiligt waren, zur Herstellung eines Präparats geführt, das gewissermaßen ein durch Metalle aktiviertes Neosalvarsan darstellt. Es ist das Neosilbersalvarsan, das chemotherapeutisch bei Kaninchensyphilis annähernd den gleichen Index hat wie das Silbersalvarsan. Es zeichnet sich aber dadurch aus, daß die Beifügung der Silberquote zum Neosalvarsan, auf deren Einzelheiten ich aus verschiedenen Gründen nicht eingehen möchte, dem neuen Präparat alle Vorteile des Neosalvarsans, namentlich die leichte Löslichkeit und leichte Verträglichkeit im Gegensatz zum Silbersalvarsan verliehen hat, unter Ausschaltung der Hauptnachteile des Neosalvarsans; der relativ schwachen Wirkung und der leichten Oxydationsfähigkeit.

Die Lösungen von Neosilbersalvarsan sind zudem chemisch stabilisiert. Sie oxydieren an der Luft außerordentlich wenig und fallen im Gegensatz zum Silbersalvarsan auch bei längerem Stehen an der Luft nicht aus. Deshalb weisen sie auch keine Zunahme der Giftigkeit innerhalb der ersten Stunde, ja — wie die Tierversuche zeigen — nach den ersten 4 Stunden nach der Herstellung auf. Selbst nach 24stündigem Stehen an der Luft ist die Zunahme der Giftigkeit solcher Lösungen eine minimale. Ich möchte aus prinzipiellen Gründen nicht für längeres Stehenlassen der Lösungen mich aussprechen, aber innerhalb der ersten Stunde treten keinerlei Veränderungen in der Giftigkeit auf, so daß die Herstellung größerer Mengen von Lösungen für Serieninjektionen wohl möglich ist. Mit Dosen von 0,3 bis 0,5 des Neosilbersalvarsans, das wegen der in ihm enthaltenen Silberkomponente sehr nachhaltig wirkt, allein oder in gewöhnlicher Kombinationskur, lassen sich Wirkungen erzielen, wie man sie sonst mit 0,45 bis 0,60 Neosalvarsan erreicht, unter Berücksichtigung, daß der Gehalt an Arsen um 20% geringer ist als im Neosalvarsan. In diesem Umstand dürfte ein weiterer Vorteil zu erblicken sein. Ferner läßt sich das Präparat im Gegensatz zum Silbersalvarsan leichter mit Hg-Verbindungen mischen als Neosalvarsan.

Eine Anzahl Operationsnummern, die anfangs noch nicht ein Präparat darstellten, wie wir es unter der Bezeichnung „hyperideal" gewohnt sind zu verstehen und sich deshalb nach einiger Zeit zersetzten, wiesen bei der Lösung eigenartige Trübung und unter dem Mikroskop Kugeln auf. Nach klinischer Verwendung dieser Operationsnummern



traten in einem nicht geringen Prozentsatz Exantheme auf, die insofern interessant sind, als sie es wahrscheinlich machen, daß die — sei es präformierte, sei es im Körper auftretende — Ausflockung der Silbersalvarsan- und Neosilbersalvarsanlösungen mit eine der Ursachen für die Entstehung von Dermatitiden bzw. Exanthemen ist. Die technische Darstellung ist inzwischen so verbessert, daß die Proben sich dauernd, ohne eine derartige Umwandlung aufzuweisen, aufbewahren lassen.

M. H. Ich habe hier mit Rücksicht auf die Bedeutung des Quecksilbers, dieses ältesten und wie es scheint vielfach noch nicht zu entbehrenden Antisyphiliticums, über die mit diesem angestellten experimentellen Arbeiten berichtet. Die Wirkungen der Kombinationskuren, bei denen die therapeutisch verstärkten Schläge wiederholt werden, können so vielleicht erheblich wirksamer gestaltet werden. Außer den Metallen kommen für die Aktivierung der Salvarsane auch noch andere Körper als die Schwermetalle in Frage. Wir haben diese Frage seit längerer Zeit in Bearbeitung, doch sind die Versuche noch im Fluß. Ich werde Ihnen später darüber berichten. Hierbei spielen vielleicht kolloidchemische Gesichtspunkte, ebenso wie die strukturchemischen Auffassungen eine Rolle. Ich will nur erwähnen, daß Phenolderivate, Körper der Chininreihe, z. B. Eucupin, gewisse Farbstoffe zu einer Aktivierung der Salvarsanpräparate führen. Ob diese Beimischung bzw. Beifügung von derartigen Körpern praktisch-therapeutische Bedeutung hat, ist klinisch zu erproben.

Schlußfolgerungen.

1. Die intravenöse Einverleibung von löslichen Quecksilberverbindungen in einem Überschuß von Salvarsan ist ungefährlicher, als erwartet werden konnte. Sie führt, wie die genaue Auswertung der Giftigkeit der Mischungen bei Kaninchen und Mäusen zeigt, zu keiner nennenswerten Giftung der Salvarsanpräparate. Durch das Salvarsan, das gewissermaßen als Schutzkolloid für das hierbei entstehende kolloidale Quecksilber dient, erfolgt im Tierversuch eine gewisse Entgiftung der mit ihm gemischen Quecksilberpräparate, was die akute Giftwirkung betrifft. In erster Linie kommen von den Salvarsanpräparaten diejenigen, welche die Formaldehydsulfoxylatgruppe enthalten, für die Mischung in Frage, da sie Angriffspunkte für die oxydierenden Hg-Verbindungen in der Formaldehydgruppe besitzen und so zu einer Ablenkung des Quecksilbers von der Arsenogruppe führen.

2. Da die Quecksilberpräparate mit den Salvarsanpräparaten in eine Wechselwirkung treten, wobei das Salvarsan zum Teil chemisch umgewandelt wird, und fast sämtlich oxydierende Wirkung haben, andererseits das Salvarsan ein starker Reduktionskörper ist, so ist, um die Arsenoverbindungen als solche möglichst intakt zu erhalten, die Verwendung von wenig oxydierenden Quecksilberverbindungen für das

Mischungsverfahren anzustreben. Das Sublimat erscheint in dieser Hinsicht als das am wenigsten geeignete, weil es ein sehr starkes Oxydationsmittel ist. Von den bekannten klinisch erprobten Quecksilberpräparaten dürfte das Novasurol geeigneter sein.

3. Die Wirkung aller Salvarsanpräparate kann durch Beimischung von Quecksilberverbindungen gesteigert werden, und zwar in chemotherapeutischem Sinne, soweit es die akute Wirkung auf die Spirochäten betrifft.

4. Die chemotherapeutische Aktivierung der Salvarsanpräparate durch Quecksilber — echte wasserlösliche Hg-Salvarsane sind nicht darstellbar — kann nicht in Parallele gestellt werden zur Wirkung der Metallsalvarsane, die einheitliche wasserlösliche Körper mit neuen chemischen und chemotherapeutischen Eigenschaften darstellen. Bei den Mischungen der bisher bekannten Quecksilberverbindungen mit Salvarsanpräparaten kommt neben der Entstehung von Arsinoxyden die in ihren Einzelheiten noch unbekannte, jedenfalls auf mehreren Faktoren beruhende Wirkung des metallischen Quecksilbers in kolloidaler Form in Frage.

5. Dauerwirkung der Hg-Salvarsanmischungen, bei denen nur kleine Mengen von Hg — wie z. B. bei Linsers Verfahren — einverleibt werden, ist bei Kaninchensyphilis nicht vorhanden, trotz Hebung der chemotherapeutischen Wirkung der Gemische und chemotherapeutischer Aktivierung.

6. Die Kombinierung von Metallsalvarsanen mit löslichen Quecksilberverbindungen führt zu einer weiteren chemotherapeutischen Aktivierung der Salvarsanwirkung. Aussichtsreich für diese Zwecke, z. B. bei der Abortivbehandlung der Syphilis, erscheint die Mischung des Neosilbersalvarsans mit Novasurol. Sublimat-Neosalvarsangemische nach Linser sind jedenfalls nicht zu empfehlen und sollten, wenn sie überhaupt angewandt werden, unmittelbar nach der Herstellung eingespritzt werden.

7. Es ist experimentell und klinisch zu prüfen, ob diese Methode der Injektion von Salvarsan-Hg-Gemischen der gewöhnlich als Kombinationskur bezeichneten Anwendung von Salvarsan und Hg — wobei große Quecksilbermengen intramuskulär angewandt werden — überlegen ist. Klinisch dürfte auf Grund der Tierversuche die Frage der Leberschädigung und des Ikterus wegen der Mischung von kolloidalem Quecksilber mit dem gleichfalls kolloidalen Salvarsangemisch im Auge zu behalten sein.

Vor der Verwendung der Salvarsanquecksilbergemische in die Therapie des Praktikers dürfte eine eingehende Erprobung des Verfahrens in Kliniken notwendig sein, wie sie von Bruck für Neosalvarsan-Novasurolgemische, von Schönfeld für Silbersalvarsan-Novasurolmischungen in Angriff genommen ist.



8. Es ist auf Grund der mitgeteilten Tierversuche Aussicht vorhanden, nach Auffindung von wirksamen Hg-Verbindungen mit chemotherapeutischem Index auf dem Wege der einzeitigen intravenösen Einverleibung von Salvarsanpräparaten mit Hg-Verbindungen eine echte Kombinationswirkung und so eine weitere Verbesserung der Salvarsantherapie zu erzielen.

Sitzung am 16. Mai 1921 nachmittags 3 Uhr.

Diskussion zu „Syphilis und Liquor".

Herren **A. Buschke** und **Ernst Sklarz**-Berlin: Erfahrungen über Syphilis des Nervensystems unter Berücksichtigung des Liquorbefundes.

Das gehäufte Auftreten der Nervenlues, das wohl jetzt kaum noch bezweifelt wird, und das seinen Grund in tatsächlich erheblicherem Vorkommen hat, zum Teil natürlich auch infolge der Verfeinerung der Untersuchungsmethoden öfters als früher diagnostiziert wird, hat uns die Veranlassung gegeben, das diesbezügliche Material des Städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses zu Berlin zusammenfassend durchzusehen. Es umfaßt zunächst die Fälle der eigenen Abteilung, andererseits durch das freundliche Entgegenkommen der dirigierenden Ärzte der beiden inneren und der ophthalmologischen Abteilung (Geh.-Rat Kuttner, Geh.-Rat Brandenburg, Prof. Fehr) auch die Nervenlueskranken, die auf deren Stationen in der Zeit von 1907 bis 1920 einschließlich in Behandlung gewesen sind. Es war uns aus äußeren Gründen bisher noch nicht möglich, alle Fälle durchzuarbeiten, doch konnten wir immerhin bis jetzt 7239 Luetiker bzw. deren Krankengeschichten verwenden. Der Rest von weiteren ca. 1500 wird wohl in absehbarer Zeit bewältigt sein und dann in Verbindung mit den bereits verwerteten Fällen zur Veröffentlichung gelangen.

Jedenfalls ist durch die Vielseitigkeit des Materials eine größere Gleichmäßigkeit des Überblicks gewährleistet, als wenn nur die Fälle der Dermatologischen Abteilung, der häufig die reinen Neurofälle ohne Erscheinungen entgehen, oder diejenigen der inneren Stationen, bei denen das Gegenteil der Fall ist, zur Verwendung gekommen wären. Die Hinzunahme der spezifischen Augenerkrankungen schließt den Kreis so ziemlich, da wohl nur wenig luetische Ohrenerkrankungen nicht wenigstens ambulant fachärztlich auf der betreffenden Station untersucht wurden und herangezogen werden konnten. Die Zahl der Nervenluesfälle auf den chirurgischen Abteilungen ist einerseits an sich sehr gering, andererseits werden derartige Kranke, wenn die Syphilis des Nervensystems erst einmal diagnostiziert ist, doch auf die inneren bzw. dermatologischen Stationen verlegt[1]).

Unter den 7239 Luesfällen finden sich nach unserer bisherigen Feststellung 316 = 4,2% Kranke mit Erscheinungen von seiten des Nervensystems, und zwar

Lues cerebri bzw. Lues cerebrospinalis	152 = 2,1%
Tabes	127 = 1,7%
Paralyse	24 = 0,3%
Taboparalyse	13 = 0,1%

[1]) Ein Teil der Fälle wurde von dem neurologischen Consiliarius unseres Krankenhauses, Herrn Priv.-Doz. Dr. Simons, untersucht, dem wir auch an dieser Stelle für seine Bemühungen und Unterweisungen bestens danken.



Der Prozentsatz von 4,2%, den wir aus unserer vorläufigen Statistik errechnen, ist zu gering, als daß er der Wirklichkeit entspräche. Es ist eben zu berücksichtigen, daß aus dem weiteren Material noch Hirn- bzw. Metaluesfälle dazukommen, so daß sich der Prozentsatz wohl erhöhen wird, da im Verhältnis zur Nervenlues sich die Zahl der Luesfälle ohne Nervenaffektionen nur unwesentlich vermehren wird. Daß dabei die Zahlen für Tabes usw. im Verhältnis zu denen der Hirnlues zu hoch sind und sein werden, ist wohl dadurch begründet, daß Tabes-, Paralyse- und Taboparalysefälle in viel höherem Prozentsatze zur Krankenhausaufnahme kommen als Kranke mit cerebrospinaler Lues, die zum Teil in den Ambulatorien oder von ihren Ärzten in der Praxis ambulant behandelt werden. Dazu kommt, daß sicher viele Kranke, die, wenn draußen die Syphilis des Nervensystems diagnostiziert würde oder zum Teil auch festgestellt werden könnte (Lumbalpunktion), deswegen nicht eingewiesen werden, weil eben die Affektion des Nervensystems nicht erkannt wird.

Genau durchgearbeitet wurden bisher die Fälle von Lues cerebrospinalis, d. h. 152 an Zahl (110 Frauen, 42 Männer), 61 Fälle von Tabes (50 Frauen, 11 Männer), 9 von Paralyse (7 Frauen, 2 Männer) und 6 von Taboparalyse (5 Frauen, 1 Mann).

Was die Fälle von Lues cerebrospinalis bzw. Lues cerebri betrifft, so sind nur wenige darunter, die subjektiv symptomlos waren, und bei denen die Erkrankung nur gelegentlich durch die Lumbalpunktion erkannt wurde. Meistens klagten die Patienten über Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Ohrensausen und Erscheinungen von seiten der Augen. Je nach der Lokalisation und der Ausdehnung des pathologischen Prozesses schwankt natürlich das klinische Bild, d. h. die Art der Beschwerden und die objektiv feststellbaren Erscheinungen. Sehr oft (in 33 Fällen, d. h. $^1/_5$ aller) leiteten uns die subjektiven Klagen auf die meningeale Erkrankung, bei der Hälfte davon lag die Infektion noch nicht länger als 1 Jahr zurück, der kürzeste Zwischenraum überhaupt, den wir feststellen konnten, betrug 2 Monate, der längste 20 Jahre. 10 Patienten hatten vorher noch keine Kur durchgemacht, die große Mehrzahl 1 bis 3, einer 5 und einer 6 Kuren.

Die Zahl der Kranken, die eine gröbere Störung der Psyche bzw. der Intelligenz ohne die Anwesenheit gewichtiger Reflexanomalien usw. aufwiesen, betrug 4. Bei zweien lag die Infektion etwa $1^1/_2$ Jahre zurück, einer hatte sich 2, der andere einer Kur unterzogen, die zwei anderen wußten weder etwas von einer Infektion, noch waren sie je spezifisch behandelt worden. 2 weitere Fälle (149, 183) hatten eine Apoplexie hinter sich, bei dreien (154, 151, 181) fanden sich Störungen des Pyramidensystems, je einer wies eine Neuritis optica (163), eine Stauungspapille (135), eine Oculomotoriusparese (122) und eine Vagusreizung (50) auf. Bei einer Patientin schließlich (52), die sich seit 14 Tagen krank fühlte und die Möglichkeit einer vor 10 Jahren erfolgten Infektion zugab, aber nie eine antiluetische Kur durchgemacht hatte, fanden sich typische tubero-serpiginöse Syphilide an den Beinen und am Gesäß. Gleichzeitig bestanden eine Facialisparese und motorische Aphasie bei kaum gesteigerten Reflexen der unteren Extremitäten, aber positivem Babinski beiderseits. Das Krankheitsbild wurde beherrscht von einer eigenartigen Ruhe und groben geistigen Defekten, hochgradiger Gedächtnisschwäche. Wir kommen später auf diese Fälle noch zurück.

Am zahlreichsten sind natürlich die Fälle von Lues cerebri vertreten, bei denen Affektionen einzelner Hirnnerven im Vordergrunde stehen, sei es, daß sie von sich aus oder im Gefolge einer Apoplexie auftreten.

An typischen Apoplexien konnten wir 18 feststellen. Elfmal war dabei der Facialis mitbetroffen, immer die Pyramidenbahnen, 4 mal (53, 55, 61, 171) der Opticus, einmal der Oculomotorius (200), 2 mal der Trigeminus, 1 mal der Vesti-

bularis (171), 1 mal der Vagus (213), 1 mal der Accessorius (53) und 2 mal der Hypoglossus (144, 213).

Was die einzelnen Nerven anbetrifft, so war eine Affektion des Olfactorius nie verzeichnet.

Der Opticus war überaus häufig befallen. In die Kasuistik nicht einbezogen wurde die zum Bilde der Tabes gehörige primäre Atrophie des Sehnerven, sondern nur die Neuritis optica, die Stauungspapille, zu der wir auch die Papillitis rechnen, die eine geringe Stauungspapille mit einem Niveauunterschied von weniger als 2 D darstellt, und die aus einer Neuritis oder Stauungspapille hervorgegangene Atrophia nervi optici.

Der Opticus war in 46 Fällen erkrankt, d. h. 30,3% aller Hirnluesfälle wiesen einen pathologischen Zustand der Nerven auf. Isoliert bestand die Schädigung des nervösen Leitungsapparates in 15 Fällen, also etwa in 10%.

Neuritis optica wurde 27 mal festgestellt, zweimal bestand sie einseitig, während auf dem anderen Auge bereits eine Stauungspapille zu erkennen war (Tabelle I).

Tabelle I, Neuritis optica (II a).

Fall Nr.	Infektion vor Jahren	Zahl der früheren Kuren	Mitbetroffene Nerven A. = Apoplexie	Blut-WaR.	Liquor pathologisch	Bemerkungen
15	$^3/_4$	2				
16	$^3/_4$—1	2				
17	$^1/_2$	1	II b			
20	$^1/_2$	1	III, VI, VII, VIII	++++		
22	$^1/_4$	θ				
24	$^1/_4$			++		Iritis
25	$^1/_2$	1				Früher Iritis spec.
26	$^1/_2$	2	VI			
27	1	2	III	++	ja	
29	$3^1/_2$	2				
30	$^1/_2$	1	III	+++		
31	$^1/_2$	θ		++++		
33	5	1	III, VI, VIII a	++++		
37	$^3/_4$	1		++		
39	1	1	II b			
40	?	θ				Iritis
41	?	θ	VII, A.	++++	ja	
61	?	θ	A.			
95	?	θ	III	++++		
100	?	θ	VI, XII	+++	ja	
141	$^1/_4$	θ		++++		
142	6	1		+, +		
146	3	θ*)		++		*) 4 Tg. geschmiert
157	$^1/_3$	1		θ	ja	Psych. Symptome
163	$^3/_4$	2		++		" "
198	11	1	V	++++	ja	

Eine Stauungspapille (Tabelle II) wurde 16 mal diagnostiziert, 2 mal, wie oben erwähnt, in Verbindung mit Neuritis; Atrophia Nervi optici wiesen 6 Kranke auf, einmal bestanden auf einem Auge noch die Reste einer Stauungspapille (Tabelle III).



Tabelle II. Stauungspapille (II b).

Fall Nr.	Infektion vor Jahren	Zahl der früheren Kuren	Mitbetroffene Nerven A. = Apoplexie	Blut-WaR.	Liquor pathologisch	Bemerkungen
6	1	2		++	ja	Psych. Störungen
13	1/2	2		θ		
17	1/3	θ*)	II a			*) 2 Salvarsan
38	1/2	1	VII, VIII a	+++		
39	1	1	II a			
48	1/2	1		++++	ja	
53	3/4	1	XI, A.	θ		
75	1	1 1/2	VI	+		
135	?	θ		++		Psych. Symptome
145	1/2	1				Iridocyclochorioiditis
155	1/2	2			ja	
156	1/2	1 1/2		+++	θ	
162	1/2	1	VI	θ	ja	
202	?	θ	VIII a	θ		
217	11	5	II c	θ		
227	1/2	1	VI, VII, VIII a	++++		

Tabelle III. Atrophia nervi optici (II c).

Fall Nr.	Infektion vor Jahren	Zahl der früheren Kuren	Mitbetroffene Nerven A. = Apoplexie	Blut-WaR.	Liquor pathologisch	Bemerkungen
5	18	1		+++	ja	
64	18	2	VI, VII	θ		
70	?	θ	III	θ	θ	
105	5	θ	XII			
117	15	1	VII	+	θ	
217	11	5	II b	θ		

Überaus häufig waren die Erkrankungen des Opticus mit denen anderer Nerven verknüpft. Besonders oft sind der Oculomotorius und der Abducens mitbetroffen, einmal der Trigeminus, bei zahlreichen Kranken finden sich Störungen im Gebiete des Facialis und von seiten des Pyramidensystems. Bis auf 9 Fälle war die Erkrankung des Opticus im Laufe des ersten Jahres nach der Infektion festgestellt worden, in 4 Fällen wußten die Patienten nichts von einer Ansteckung. Anhangsweise sei erwähnt, daß sich zweimal (52, 129) eine Chorioretinitis und zweimal eine spezifische Chorioiditis fand, einmal war eine Stauungspapille mit einer Iridocyclochorioiditis verbunden.

Unser besonderes Interesse wandten wir der Häufigkeit der Iritis specifica im Verhältnis zu den Erkrankungen des Opticus zu, da beobachtet werden konnte, daß die Zahl der frischen Iritiden in den letzten Jahren erheblich abgenommen hat, worauf Buschke bereits in einer Sitzung der Berliner Dermatologischen Gesellschaft unter Zustimmung von Krückmann, Heller und anderer hingewiesen hat. Auch Fehr hat dasselbe festgestellt und glaubt, daß einerseits die Iritis specifica seltener geworden ist, während andererseits die Augenhintergrunderkrankungen seiner Meinung nach häufiger diagnostiziert werden, weil auf diese jetzt mehr als früher im Frühstadium gefahndet wird. Immerhin ist es nun wahrscheinlich, daß sie in der Salvarsanära auch häufiger geworden sind. Dieser Rückgang der Erkrankung des vorderen Augenabschnitts gegenüber der Zunahme im hinteren nervösen dokumentiert aufs deutlichste die zwar gute symptomatische Wirkung des Salvarsans auf mehr vegetative Organsysteme bei gleichzeitiger Hinlenkung auf das Nervensystem. Ist doch der Opticus ein vorgeschobener Hirnteil.

Schon im Jahre 1912 hat Fehr in einer Arbeit über die Wirkung des Salvarsans auf das Auge auf das Seltenerwerden der Iritis hingewiesen. Nach seinen Angaben fanden sich bei 2636 Patienten 217 luetische Augenerkrankungen, insgesamt = 8,23%, Neuritis optica in 2,2% der Fälle; die Zahl der Iritiden schwankte im allgemeinen zwischen 0,8 = 6% (nach Groenouw). Nach Fehrs Angaben waren 1912 0,83% ein zu geringer, 2,6% ein zu hoher Prozentsatz.

Im Jahre 1907 wurden auf der Augenstation ambulant 72 Fälle von Lues untersucht, darunter 10 mit Opticuserkrankungen, 9 mit frischer Iritis festgestellt. 1908 fanden sich unter 263 untersuchten Luetikern 10 Veränderungen des Hintergrundes, 22 frische Iritiden, 1911 unter 963 Untersuchten 42 Opticusaffektionen, 17 frische und 3 abgelaufene Iritiden. 1919 unter 1311 Untersuchten 45 Opticuserkrankungen, 11 frische und 4 alte Iritiden. Wir haben absichtlich zunächst diese Jahre durchgesehen, weil 1907/08 fast ausschließlich mit Quecksilber behandelt worden ist, 1911 relativ wenig, dagegen 1919 viel Salvarsan gegeben worden ist.

Ohne weiteres läßt sich das Material von 1907/08 mit dem von 1911 bzw. mit dem von 1919 auch nicht vergleichen, da die Gesamtzahl der damals untersuchten Luetiker zu klein ist. Es hat sich eben erst im Verlaufe der letzten 10 Jahre eingebürgert, möglichst alle Luetiker augenspiegeln zu lassen. Jedenfalls zeigt sich, wenn man nur die frischen Iritisprozesse vergleicht und die Jahre 1907/08 wegen ihrer Gleichartigkeit und geringen Gesamtlueszahl zusammennimmt, daß sich 1907/08 unter einer Gesamtzahl von 345 Untersuchten 34 mal eine Opticuserkrankung und 31 mal eine frische Iritis specifica fand, d. h

	9,8%	Hintergrundveränderungen
	8,9%	Iritis
1911	4,3%	Hintergrundsveränderungen
	1,7%	Iritis
1919	3,4%	Hintergrundveränderungen
	0,8%	Iritis.

Die Werte für die Jahre 1907/08 sind sicher zu hoch, weil damals vor allem nur sicher pathologische Fälle oder wenigstens solche, die auf einen krankhaften Prozeß sehr verdächtig waren, zur Untersuchung geschickt wurden, während seit 1911 eine gleichmäßigere Untersuchung stattgefunden hat, so daß das Material von 1911 und 1919 besser zu verwerten ist. Wenn die Zahl der Hintergrundsveränderungen ebenfalls etwas geringer geworden ist, so liegt das sicher an der größeren Zahl der Gesamtuntersuchungen und damit an einer besseren Vermeidung des Fehlers der kleinen Zahlen bei der Berechnung von Prozenten. Jedenfalls geht, selbst wenn man nur die Jahre 1911 und 1919 vergleicht, mit größter Deutlichkeit die Abnahme der Iritis hervor, und man kann auch feststellen, daß trotz häufigerer Aufdeckung subjektiv symptomloser Opticuserkrankungen das Verhältnis dieser zur Iritis immer größer wird, und in dieser Hinsicht kann man vielleicht auch die Jahre 1907/08 zum Vergleiche heranziehen.

Unter unseren 152 Fällen von Hirnlues fanden sich fünf frische Iritiden, drei wiesen Reste einer alten Regenbogenhautentzündung auf. Sie verteilten sich wie folgt:

1913 2
(1916 1 alte)
1917 1
1918 1
1920 3 (darunter 2 alte).

Im übrigen möchten wir bemerken, daß gerade diese Iritis-Opticusfrage in größerem Maßstabe und mit ausführlicher klinischer Würdigung von der Fehrschen Abteilung kritisch beleuchtet und in einer Augenfachzeitschrift veröffentlicht werden wird.



Unsere Zahlen und Werte sind durchschnittlich erheblich geringer als die, welche z. B. **Uhthoff** und später **Łuczkowski** errechnet haben. **Uhthoff** gibt an, daß nur in etwa 15% aller Gehirnsyphilisfälle keine Augenerscheinungen vorhanden seien, und daß der optische Leitungsapparat allein in 50% aller Fälle in Mitleidenschaft gezogen sei. Es ist aber anzunehmen, daß unsere Werte der Wirklichkeit näherkommen, da sie einerseits ein größeres, andererseits ein nicht so speziell gesiebtes Material umfassen.

Der **Oculomotorius** (Tabelle IV) war 18 mal affiziert, 7 mal allein, die übrigen Male in Verbindung mit Facialis, Acusticus usw., besonders häufig mit dem Opticus (8 mal).

An **Trochlearis - Paresen** fand sich nur eine, und diese kombiniert mit Oculomotorius- und Facialisschädigung.

Der **Trigeminus** war 7 mal befallen, nur 2 mal als einziger Hirnnerv, sonst stets in Gemeinschaft mit anderen (Tabelle V).

An **Abducens - Paresen** konnten 11 festgestellt werden, 3 mal ohne Beteiligung anderer Hirnnerven, 7 mal war u. a. der Opticus affiziert (Tabelle VI).

Tabelle IV. Oculomotorius (III).

Fall Nr.	Infektion vor Jahren	Zahl der früheren Kuren	Mitbetroffene Nerven A. = Apoplexie	Blut-WaR.	Liquor pathologisch	Bemerkungen
3	?	0	VII	++	ja	
18	?	1		+++		
20	1/2	1	IIa, VI, VII, VIII	++++		
27	1	2	IIa	++	ja	
30	1/2	1	IIa	+++		
33	5	1	IIa, VI, VIIIa	++++		
35	6	6		++		
70	?	0	IIa	0	0	
81	22	2				Taboparalyse mit tabischer Atrophia n. opt.
94	3	1		0		
95	?	0	IIa	++++		
122	2	1		++++	ja	Psych. Symptome
194	?	0		+++	ja	
200	15	1	A.	0		
210	30	0		0		Chorioiditis spec.
211	25	? *)				*) Mehrere Schmierkuren, tabische Atrophia n. opt.
219	?	0		±	ja	
224	1/2	1	IV, V, VII, VIIIa	++++	ja	

Tabelle V. Trigeminus (V).

Fall Nr.	Infektion vor Jahren	Zahl der früheren Kuren	Mitbetroffene Nerven A. = Apoplexie	Blut-WaR.	Liquor pathologisch	Bemerkungen
108	1	1	VIII	0		
153	30	2		0	0	Tabes
167	21	mehrere		++++	ja	Tabes incip.?
171	3/4	1	VIIIb, A.			Chorioiditis
198	11	1	IIa	++++	ja	
213	3/4	2	VII, X, XII, A.	+++		
224	1/2	1	III, IV, VII, VIIIa	++++	ja	

Tabelle VI. Abducens (VI).

Fall Nr.	Infektion vor Jahren	Zahl der früheren Kuren	Mitbetroffene Nerven A. = Apoplexie	Blut-WaR.	Liquor pathologisch	Bemerkungen
11	1/2	2		++++	ja	
20	1/2	1	II a, III, VII, VIII	++++		
26	1/2	1	II a			
33	5	1	II a, III, VIII a	++++		
64	18	2	II c, VII	θ		
75	1	1 1/2	II b	+		
100	?	θ	II a, XII	+++	ja	
123	1/2	1		+	ja	
162	1/2	1	II b	θ	ja	
214	3/4	4		++++	ja	
227	1/2	1	II b, VII, VIII a	++++		

Tabelle VII. Facialis (VII).

Fall Nr.	Infektion vor Jahren	Zahl der früheren Kuren	Mitbetroffene Nerven A. = Apoplexie	Blut-WaR.	Liquor pathologisch	Bemerkungen
3	?	θ	III	++	ja	
8	1/2	1	VIII b	+++	ja	
20	1/2	1	II a, III, VI, VIII	++++		
28	?	θ		++		
36	?	1 *)		++++		*) Nur 1 Hg-Spritze
38	1/2	1	II b, VIII a	+++		
41	?	θ	II a, A.	++++	ja	
52	10	?		+++	ja	Psych. Symptome
63	?	θ	A.			
64	18	2	II c, VI	θ		
117	15	1	II c	+	θ	
133	?	θ	A.	++		
140	?	θ		+++		
143	?	θ	XII	++		
144	?	θ	XII, A.			
149	?	θ	A.	+	ja	
158	1/2	2	VIII	θ	ja	
164	5	3		θ	ja	
165	?	θ	A.	++++		
166	1/2	1		θ		Manie
168	3/4	3	VIII	θ	ja	
174	1/2	1		++++		
177	1/3	1		++++	ja	
178	?	0	A.	++++	ja	
183	1	3	A.	0	ja	
185	1	2	VIII a	θ	θ	
193	7	11	A.	++		
213	3/4	2	V, X, XII, A.	+++		
216	10	1		+		Tabes
222	1	2	VIII	θ	ja	
224	1/2	1	III, IV, V, VIII a	++++	ja	
226	16	3	A.	θ	ja	
227	1/2	1	II b, VI, VIII a	++++		

Der nächst dem Opticus am häufigsten befallene Nerv ist der **Facialis**, an dem sich wegen der topographischen Verhältnisse, seines Verlaufs durch den engen Canalis facialis, pathologische Vorgänge um so eher werden geltend machen können, als die geringste Entzündung eine stärkere Schädigung auslösen kann. Von 33 Fällen handelt es sich 15 mal um eine isolierte Parese, im übrigen war die Läsion stets mit anderen Nervensymtomen vergesellschaftet, sehr oft als Teilerscheinung einer Apoplexie, bei der freilich der Sitz der Schädigung nicht außerhalb des eigentlichen Gehirns, sondern meist in der Capsula interna zu suchen ist (Tabelle VII).

In 17 Fällen fand sich eine Störung von seiten des VIII. **Hirnnerven**, und zwar war der Cochlearis 14 mal, der Vestibularis 10 mal befallen. Bei 7 Kranken bestand gleichzeitig eine Schädigung beider Nervenäste (Tabelle VIII und IX).

Tabelle VIII. Cochlearis (VIII a).

Fall Nr.	Infektion vor Jahren	Zahl der früheren Kuren	Mitbetroffene Nerven A. = Apoplexie	Blut-WaR.	Liquor pathologisch	Bemerkungen
14	1/3	1	VIII b			
20	1/2	1	II a, III, VI, VII	++++		
23	1 1/4	3	VIII b			
32	1	1	VIII b	±		
38	1/2	1	II b, VII	+++		
108	1	1	V, VIII b	θ		
158	1/2	2	VII	θ	ja	
168	3/4	3	VII	θ	ja	
173	26	2		θ	ja	
185	1	2	VII	θ	0	
202	?	θ	II b	θ		
222	1	2	VII, VIII b	θ	ja	
224	1/2	1	III, IV, V, VII	++++	ja	
227	1/2	1	II b, VI, VII	+++		

Tabelle IX. Vestibularis (VIII b).

Fall Nr.	Infektion vor Jahren	Zahl der früheren Kuren	Mitbetroffene Nerven A. = Apoplexie	Blut-WaR.	Liquor pathologisch	Bemerkungen
8	1/2	1	VII	+++	ja	
14	1/3	1	VIII a			
23	1 1/4	3	VIII a			
32	1	1	VIII a	±		
108	1	1	V, VIII a	θ		
158	1/2	2	VII, VIII a	θ	ja	
168	3/4	3	VII, VIII a	θ	ja	
171	3/4	1	V, A.			Chorioiditis
215	15	6		—, +		
222	1	2	VII, VIII a	θ	ja	

Tabelle X. Hypoglossus (XII).

Fall Nr.	Infektion vor Jahren	Zahl der früheren Kuren	Mitbetroffene Nerven A. = Apoplexie	Blut-WaR.	Liquor pathologisch	Bemerkungen
100	?	θ	II a, VI	+++	ja	
105	5	θ	II c			
143	?	θ	VII	+++		
144	?	θ	VII, A.			
152	?	θ		θ	ja	Tabes
213	3/4	2	V, VII, X, A.	+++		



Glossopharyngeusparesen sind nicht festgestellt worden, sichere Vagusaffektionen dagegen zwei (50, 213), das eine Mal eine außerordentliche Bradycardie ohne Druckerhöhung des Liquors, das andere Mal eine Störung der Gaumensegeltätigkeit mit Erschwerung des Schluckens und eine Beschleunigung der Atmung ohne Lungenbefund.

Der Accessorius war einmal bei gleichzeitigem Bestehen einer Stauungspapille (53) betroffen, der Hypoglossus 6 mal, und zwar nur 1 mal für sich allein, 5 mal nur in Gemeinschaft mit anderen Nerven (Tabelle X).

Erwähnt sei noch, daß die Kombination von Acusticus- und Facialisparese, die sich ja ebenfalls aus der Topographie erklärt, auch bei uns relativ häufig — nämlich in 9 Fällen — beobachtet wurde.

Was die Gesamtheit aller Gehirnluesfälle anbetrifft, so fand sich eine Infektion der Meningen bei noch bestehendem P.-A. zweimal, von den restlichen Fällen gehörte die überwiegende Mehrzahl dem klinisch sekundären Stadium an.

Unter den 9 Paralysen fanden sich als Besonderheiten nur die, daß in einem Falle (186) ein typisches tertiäres Hautsyphilid, in einem anderen ein Zungengummi (120) bestand.

Über Taboparalyse haben wir nichts Besonderes zu bemerken.

Bei der Tabes konnten wir die häufige Verknüpfung mit Lues der inneren Organe feststellen, die in 14 von den 61 Fällen krankhafte Befunde aufwiesen. Im Vordergrunde stehen die Aortenaffektionen, die in 11 Fällen diagnostiziert werden konnten, und Lebererkrankungen, die sich 4 mal fanden. Einmal bestand ein Hodengumma, 6 mal Arthropathien, auf die wir, wie noch auf einige andere Punkte, später noch zurückkommen werden.

Syphilis der inneren Organe bei cerebrospinaler Lues lag mit Sicherheit bzw. großer Wahrscheinlichkeit bei 4 Fällen vor, 1 mal (148) eine Leberlues bei gleichzeitig bestehender Tibiaerkrankung, 1 mal eine Aortitis (133) und 2 mal eine Affektion des Magens, 1 mal bei gleichzeitiger maligner Hautlues, das andere Mal bei einem Patienten (213), der ein papulo-ulceröses Syphilid aufwies. Während der Behandlung traten bei diesem nicht zu lindernde Magenschmerzen auf, und kurz darauf kam es während der Kur zu einem apoplektischen Insult. Man geht wohl nicht fehl, wenn man ein dem destruierenden Hautexanthem analoges Enanthem annimmt, wie auch der erste dieser Fälle ein Bombensyphilid aufwies.

Ob sich meningeale Affektionen häufiger nach Primäraffekten am Kopfe finden, dazu können wir nach unserem Material keine Stellung nehmen, doch scheint die Lokalisation ohne wesentlichere Bedeutung zu sein. Wir haben unter 228 Patienten nur 11 Kopfprimäraffekte (daneben von extragenitalen nur einen am Gesäß) zu verzeichnen. Davon stammen, wie sich ja die extragenitalen Primäraffekte überhaupt in der letzten Zeit gehäuft haben, 8 aus den letzten 2 Jahren, je einer aus den Jahren 1915, 1914, 1913 und aus dem Jahre 1910 ein deswegen interessanter Fall (204), weil sich hier der P.-A. an der Nase im Gefolge einer Verletzung entwickelte, die dem Patienten von einem Billardspieler aus Unvorsichtigkeit mit der Queue zugefügt worden war.

Betrachtet man die Lues cerebrospinalis unter dem Gesichtspunkte der Formen der Hauterscheinungen, welche die Kranken aufzuweisen haben, so lassen sich, soweit die Anamnesen in dieser Beziehung verwertbar sind und die Krankenblätter Auskunft geben, ein früherer P.-A. ohne sonstige Erscheinungen 9 mal, eine reine Roseola 3 mal, ein „Ausschlag" 24 mal, ein papulöses Exanthem oder Papeln am Genitale 32 mal feststellen. Bedenkt man, daß unter dem „Ausschlag" in soundso vielen Fällen ein papulöses Exanthem zu verstehen sein mag, so ist man überrascht von dem Überwiegen dieser Syphilide. Das bestätigt die von Knorre bereits

1849 gemachten Beobachtungen, daß frühsyphilitische Lähmungen und Iritis häufig mit papulösen Exanthemen einhergehen, und auch Benario hat bei der Mehrzahl der Neurorezidive die gleiche Tatsache feststellen können. Eine bindende Erklärung haben beide nicht gegeben. Ob wir annehmen sollen, daß Meningealaffektionen und papulöse Exantheme einer möglicherweise zentral angelegten (Vasomotorenstörung?) Gefäßschädigung ihr Entstehen verdanken, wobei der Alteration, die an der Haut zu den exsudativem Formen führt, ein gleichzusetzender Vorgang an den Gefäßen der Meningen bzw. der Iris entspricht, bleibe dahingestellt.

Ob bei Bestehen von Alopecia specifica und Leukoderm häufiger als sonst Veränderungen am Nervensystem zu finden seien, darüber können wir uns nicht äußern, da die Zahl unserer Liquoruntersuchungen bei diesen Erscheinungen zur Stellungsnahme zu dieser Frage nicht ausreicht und sich bei unseren 152 Fällen nur 4 mal eine Alopecie, 8 mal ein Leukoderm in der Vorgeschichte bzw. im Befund verzeichnet findet.

Was die Liquorbefunde überhaupt anbetrifft, so verfügen wir bei unseren 228 Fällen über 129 Lumbalpunktionen bei 110 Patienten. Bei unseren Lumbalpunktionen achten wir ganz besonders auf den Druck, die Zellenzahl, die Nonne-Apeltsche Phase I, die WaR. und die Pándysche Probe. In einer ganzen Anzahl stellten wir auch die Langesche Goldsol- und Sachs-Georgi-Reaktion an, hin und wieder die Roß-Jonessche Modifikation, bisweilen die Sublimatprobe. Von all diesem legen wir den größten Wert auf Druckmessung, Zellenzahl, Nonne-Apelt und WaR.

Der Druck wird stets im Liegen gemessen, wobei darauf geachtet wird, daß der Patient nicht preßt. Als Grenzwerte sehen wir diejenigen an, die etwa um 150 mm Steighöhe balancieren.

Zellen werden nur in der Fuchs-Rosenthalschen Zählkammer, nicht nach der französischen Methode, sofort nach der Punktion gezählt. Werte bis 10 stellen die äußerste Norm dar.

In diesem Zusammenhange möchten wir noch auf einen Punkt hinweisen. Es wird bei mehrfachem Punktieren Gesunder ein Schwanken der Zellzahl nach oben beachtet, und zwar immer erst bei der 2. oder 3. Punktion. Schönfeld schreibt darüber in seiner Monographie über die Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit und führt auch eigene Fälle an, bei denen die Punktionen zum Teil in Zwischenräumen von 3—5 Tagen erfolgten. Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß die 1. Punktion, vielleicht dann auch noch das Nachsickern aus dem Punktionsloch eine Entlastung des Lumbalsacks verursacht hat, die in eine Reihe mit der Entleerung größerer Exsudate aus serösen Höhlen oder einer übermäßig gedehnten retinierenden Blase zu setzen ist. Es kann sehr wohl zur reaktiven Hyperämie bis zu Gefäßalterationen durch die 1. Punktion gekommen sein, die die sonst nicht so reichlich vorhandenen Bestandteile aus den Gefäßen in den Liquor übertreten ließen. Damit geht auch die Beobachtung einher, die man an häufig lumbalpunktierten Tieren gemacht hat, bei denen man richtige Blutungen an den Gehirn- und Rückenmarkshäuten feststellen konnte. Dagegen spricht nicht der Umstand, daß in soundso vielen Fällen ein derartiges Verhalten nicht beobachtet wird, sondern es folgt nur daraus, die Punktionen, wenn man sie diagnostisch einwandfrei haben will, in längeren Zeiträumen vorzunehmen.

Während wir größeres Gewicht auf den Ausfall der Phase I legen, die, wenn sie positiv ausfällt, mit großer Sicherheit eine Eiweißvermehrung von über $^1/_2$ pro mille (Globulin im Nucleoproteid) angibt, messen wir der Pándyschen Reaktion keine sonderliche Bedeutung bei, da sie für Lues nicht spezifisch ist und man aus ihrem positiven Ausfall bei sonst negativem Lumbalbefund aus ihr keinen Schluß ziehen kann.



Von der größten Bedeutung ist unzweifelhaft die WaR., wenn sie positiv ausfällt. Ist sie negativ, so kann trotzdem Lues vorliegen. Jedenfalls ist sie die einzig-biologische Reaktion unter den anderen, hat aber eben noch den Nachteil, daß ihr Ausfall von so vielen verschiedenen Komponenten physiologischer und chemischer Art abhängig ist.

Die Goldreaktion schließlich haben wir ebenfalls in sehr vielen Fällen angestellt, ohne daß sie uns meist sicherere Hinweise als die anderen Untersuchungsmethoden gegeben hätte. Wie sie bisweilen die einzige positive Reaktion war, kommt es doch ebensohäufig vor, daß sie bei sonst stark positivem Lumbalpunktat negativ ausfällt. In einigen Fällen wahrscheinlicher Konvexitätserkrankung waren nur die Drucksteigerung oder Lymphocytose als Symptome vorhanden, wobei gleichzeitig therapeutisch die durch Punktion erfolgte Druckentlastung wichtig war.

Die Sachs-Georgi-Reaktion schließlich geht fast immer mit der WaR. konform.

Vergleicht man die Befunde unserer Lumpalpunktate untereinander und mit der Klinik, so findet man weitgehende Differenzen, um nur einige herauszuheben:

Fall 3: Infektion vor $^3/_4$ Jahren. Scleradenitis inguinalis. Erosionen an der hinteren Kommissur, rechte Pupille weiter als linke, partielle Oculomotoriusparese mit Ptosis, Facialisparese links. WaR. Blut ++. L. P. Zellen 580, sonst alle Reaktionen negativ.

Fall 13: Infektion vor $^1/_4$ Jahr. Vor einem Jahr Leukoderm, Plaques. WaR. +. 8 Hg. sal.-Spritzen. Vor 10 Monaten Kopfschmerzen, Stauungspapille beiderseits. WaR. Blut 3 mal negativ. L. P. völlig normal. 24 g Ungt. cin., 7 halbe Kalomel, 50 g Kal. jod. Jetzt leichte Augenbeschwerden, Augen o. B., keine luetischen Stigmata. 120 g Ungt. cin. Beschwerdefrei entlassen.

Fall 50: Dezember 1919 bis Februar 1920. WaR. ++++, 1. Kur 3 Salvarsan-, 6—8 Hg-Spritzen. April 1920 Ikterus, Papeln, Schwindel, Kopfschmerzen. Mai 1920 bis August 1920 wieder in Behandlung, im ganzen 4 Salvarsan- und einige Embarinspritzen. Die Kur wurde sehr schlecht vertragen, verschiedentlich Ohnmachten. 23. XI. 1920 besinnungslos eingeliefert, Puls 50 p. M. L. P Druck normal, Phase I negativ. Zellen $^2/_3$, WaR. ++++, Pándy negativ. Blut WaR. ++++. Nach dem Erwachen aus der Bewußtlosigkeit klagte die Patientin über starke Kopfschmerzen, die in der Gegend des linken Schläfenbeins lokalisiert wurden. Es bestanden außerdem Paraphasie und Hypästhesie für Schmerz- und Wärmeempfindung. Nach 9 Spritzen Kalomel wurde sie subjektiv völlig beschwerdefrei, objektiv ohne jeden krankhaften Befund im blühenden Zustande entlassen. Es handelte sich hier wohl um eine endarteriitische (Konvexitäts-) Lues, und gerade bei diesen Formen hatten wir noch verschiedentlich Gelegenheit zu der Feststellung, daß der Liquor außer der positiven WaR. oder einer vermehrten Zellzahl bei negativer WaR. (83) oder positiver Phase I bei sonst völlig normalem Befund (149 weiter unten) keine pathologische Reaktion gab.

Fall 108: Infektion vor 1 Jahr. Damals Schanker und Exanthem. 8 Hg.-2 Salvarsanspritzen. Seit längerer Zeit Kopf- und Ohrenschmerzen. Jetzt Scleradenitis inguinalis, zarte Penisnarbe. Pigmentation am Körper als Reste des früheren Exanthems. Blut WaR. negativ, L. P. völlig normal. Nach 2 Kalomelinjektionen plötzlich Verstärkung der Ohrenschädigung, Nystagmus, Störung der Sensibilität auf der linken Gesichtshälfte und linksseitige Facialislähmung, die sich auf weitere Kalomelbehandlung besserten. Vor Beendigung der Kur mußte der Kranke auf seinen eigenen Wunsch hin entlassen werden.

Fall 118: Infektion vor $1^1/_2$ Jahr. Damals Hg.- (ohne genauere Angabe) und 3 Salvarsaninjektionen. Seit 8 Tagen verwirrt, weint viel, läßt unter sich. Pupillen leicht entrundet, Reaktion normal. Patellar- und Achillessehnenreflexe gesteigert, Babinski rechts positiv, links negativ. WaR. θ L. P. WaR. negativ,





Nonne-Apelt ++, Gold 40/80 ++. Nach 3 Injektionen Kalomel und 10 Neosalvarsan Entlassung: Psyche intakt, neurologisch o. B. WaR. Blut +. L. P. vollkommen normal.

Fall 149: 24jährige Patientin. Über Infektion nichts bekannt. Keine Kuren. Gravidität im 3. Monat. Am Tage vor der Aufnahme kurzdauernde Bewußtlosigkeit; Lähmung der rechten Seite, rechtsseitige Facialisparese, Steigerung des rechten Patellarreflexes, Babinski rechts +, Bauchdeckenreflex rechts negativ, sensorische Aphasie. Blut WaR. positiv. L. P. WaR. negativ, Nonne-Apelt positiv, Gold negativ. 17 Tage nach der Aufnahme kam es zur Ausstoßung eines syphilitischen Foetus. Kur: Kal. jod. 446 g, Ungt. cin. 27 g (schlecht vertragen), Neosalvarsan 5,25 g (18 Injektionen). Badehausbehandlung. Nach $6^1/_2$ Monaten sehr gebessert entlassen. Patientin vermag sicher zu gehen, die sensorische Aphasie ist bis auf wenige fehlende Worte geschwunden, WaR. Blut negativ.

Fall 156: September 1919 wegen Papeln antiluetische Kur. Wegen Suizidversuche am 1. Februar 1920 eingeliefert. Achillessehnen- und Patellarreflexe sind beiderseits sehr gesteigert, beiderseits Achillesklonus, linksseitiger Patellarklonus. Stauungspapille links, Kernig positiv. WaR. ±, +. L. P. Pándy negativ, Phase I negativ, Sublimat negativ, WaR. negativ. Nach 1,5 Salvarsan-Natrium (5 Injektionen) waren die Kopfschmerzen, die vorher bestanden hatten, verschwunden, desgleichen das Kernigsche Phänomen. Die Reflexe waren weniger lebhaft, kein Klonus mehr. Am 27. II. 1920 entwich die Patientin heimlich von der Station.

Fall 185: September 1919 P. A. an der Lippe. 30/4 Hg.- und 12 Salvarsanspritzen. Nach der Kur „Ausschlag". Daraufhin April bis Juli 1920 2. Kur. 15 Hg- und 12 Salvarsaninjektionen. Im November 1920 apoplektischer Insult mit Bewußtlosigkeit, Aphasie, Lähmung der linken Seite. Am 30. IX. 1920 neuer Insult mit Bewußtseinsaufhebung, die aber nicht 8 Stunden wie das erste Mal anhielt. Danach starke Kopfschmerzen. Am 2. X. 1920 Aufnahme. Makulöses Exanthem. Leichte Parese des linken Facialis, Schädigung des linken Cochlearis, Patellar- und Achillessehnenreflexe gesteigert. WaR. Blut negativ. L. P. Druck 170 mm, sonst völlig normal, im besonderen Zellen nicht vermehrt, WaR. negativ. Nach 2 Kalomelinjektionen mußte der Patient auf eigenen Wunsch gegen ärztlichen Rat entlassen werden.

Diese Fälle mögen zur Illustration dienen, wie wenig oft die Liquorbefunde mit dem klinischen Bilde übereinstimmen, und wie verschiedenartig die Kombination der krankhaften Reaktionen auftritt. Daß eine Tabes oder Paralyse im Stadium der Remission wechselnde Befunde gibt, ist nichts Besonderes, und daß wir bei Tabes, wenn der Prozeß zum Stillstand gekommen ist, sogar häufig negative Liquores finden, ist auch nicht verwunderlich. Jedenfalls sieht man aus all diesen Beispielen, die sich mit Leichtigkeit um viele vermehren ließen, mit größter Deutlichkeit, daß die Liquordiagnostik vorläufig typische Befunde vielfach nur dann gibt, wenn das Krankheitsbild an sich schon typisch genug ist, in vielen Fällen aber auch hier versagt. Beim Vorliegen klinischer Symptome wird man sich auch bei negativem Ausfall der Reaktion doch nicht von der Einleitung einer spezifischen Kur abhalten lassen.

Damit sind die Grenzen der Lumbalpunktion umrissen. In jedem Falle bedeutet sie natürlich eine Förderung und Unterstützung klinischer Diagnostik. Ihr positiver Ausfall wird bei fehlenden klinischen und blutserologischen Symptomen im Frühstadium, besonders bei behandelten Fällen, von Wichtigkeit sein. Sie kann evtl. von Bedeutung zur Kontrolle der Wirksamkeit der antiluetischen Mittel sein, wenngleich das Negativwerden nach der Behandlung prognostisch zweifelhaft ist. Schon fraglich ist ihr Wert bei der Prüfung, ob eine überstandene

Syphilis endgültig erloschen ist, da die negative Reaktion nichts besagt, zumal man sie nicht so häufig wie die Blutreaktion vornehmen kann, deren Befund doch auch wechselt. Vielleicht hat sie einen gewissen Wert für die Aufdeckung eines pathologischen Liquorbefundes, obgleich auch hier eine Täuschung möglich ist, da die positive Reaktion auch von allein ins Negative umschlagen kann, wie ja auch von der großen Prozentzahl positiver Liquorbefunde im ganz frühen Luesstadium nur ein kleiner Rest sich mit oder ohne Behandlung nicht zurückbildet. Wir halten deshalb eine prinzipielle, regelmäßige Liquoruntersuchung für nicht angebracht, sondern nur für bestimmte diagnostisch indizierte Fälle, zumal da unangenehme Nebenerscheinungen nicht selten nach der Punktion eintreten, und man in einzelnen Fällen die Möglichkeit, daß die Punktion die Neurolokalisation der Lues begünstigt, nicht ablehnen kann. Wichtig ist therapeutisch nicht selten auch die Druckentlastung gewesen.

Unser prinzipielles Mittel für die Behandlung der Nervenlues ist Kalomel; allerdings müssen wir, wenn es nicht vertragen wird, auf andere antiluetische Mittel zurückgreifen, sei es Ungt. cin., Hg. salic. oder Salvarsan. Zuzugeben ist, daß das Salvarsan, wie es auch als Symptomaticum gut zu verwerten ist, vor allem in den Fällen wirkt, die nach Behandlung mit diesem Mittel entstanden sind, und hier vielfach dem Hg überlegen ist (Neurorezidiv). Man kommt hier oft mit Quecksilberpräparaten nicht recht weiter, während man andererseits mit diesen allein in vielen Fällen sehr gute Erfolge erzielt, besonders auch in Verbindung mit Jodkali. Außer auf viele andere möchten wir in dieser Hinsicht noch auf unseren Fall 213 hinweisen. Der Patient hatte im Dezember 1907 einen „Ausschlag“ bekommen. Vom 25. II. 1908 bis 23. XII. 1908 stand er auf der Dermatologischen Abteilung bei uns in Behandlung. Er wies damals die Reste eines P.-A. am Penis und ein papuloulceröses, zum Teil gruppiertes Syphilid auf. Die WaR. war ++++. Unter 10 Tymolacetat-Hg.-, einer Hg. sal.-Injektionen, 20 Schwefelbädern und 210 g Jodkali heilten die Efflorescenzen unter starker Pigmentbildung mit zentraler Atrophie ab. Bei negativ gewordener WaR. traten Mitte Mai 1908 plötzlich Plaques auf der Zunge und Ende des Monats erhebliche Magenschmerzen auf, denen sich bald starke Kopfschmerzen beigesellten. Die Plaques heilten unter 2 Sublimatspritzen zu je 0,02 g und 24 g Ungt. cin., 450 g Sol. Neisser ab, während die Magenschmerzen unbeeinflußbar bis Ende Juli bestehen blieben. Am 24. VII. 1908 plötzlich apoplektischer Insult mit motorischer Aphasie und Beteiligung des V., VII., X. und XII. Hirnnerven und Störungen der Sensibilität. Unter weiteren 5 Kalomelinjektionen und 140 g Kalium jodatum fast völliger Rückgang aller Erscheinungen und eine Gewichtszunahme des stark heruntergekommenen Mannes von 30 Pfund. Die 9 mal angestellte WaR. hatte dauernd von negativ bis stark positiv geschwankt, war bei der Entlassung negativ.

30. I. 1909 bis 25. V. 1909: Wegen Gonorrhöe und gonorrhoischer Arthritis aufgenommen. WaR. +. Bald nach der Aufnahme Ausbruch eines klein-papulösen Exanthems, das sich auch an den Fußsohlen zeigte. Ungt. cin. 72 g (5 Touren), entlassen ohne Symptome von Lues und Gonorrhöe, nur als Reste der Apoplexie leicht schleppende Sprache. 17. I. 1910 bis 2. III. 1910 neue Schmierkur von 144 g Ungt. cin. Keine Symptome, WaR. negativ.

16. VIII. 1910 bis 1. X. 1910: Aufnahme mit ausgeprägter circinärer Roseola. WaR. negativ. Schmierkur 144 g Ungt. cin.

27. XI. 1919 bis 29. I. 1920, also 12 Jahre nach der Infektion, Aufnahme wegen Striktur. Keine luetischen Erscheinungen, die starken Pigmentationen sind völlig geschwunden, Augen und Ohren o. B. WaR. im Blut negativ, Lumbalpunktion ohne pathologischen Befund.

Der Patient hat sich im April 1921 wieder vorgestellt. Er sieht blühend aus,



weist als Reste der überstandenen Apoplexie noch Steigerung der Reflexe und eine kaum merkbare Sprachstörung auf. Der Blutwassermann ist negativ.

Überhaupt haben wir uns bemüht, die früher behandelten Patienten ausfindig zu machen und nachzuuntersuchen. Unseren zahllosen Schreiben sind nur 10 Patienten bis jetzt gefolgt, die teils rezidivfrei geblieben sind, teils noch nicht als geheilt zu betrachten sind. Die geringe Zahl verbietet uns, genauer darauf einzugehen.

Endolumbale Salvarsandarreichung, wie sie Gennerich so empfiehlt, haben wir selber nie angewandt. Der eine von uns (Sklarz) hat vor etwa 5 Jahren die Methode von Swift-Ellis öfters bei Lues cerebri und tabischen Krisen anwenden können, ohne daß sie sich je der anderen, also der nichtendolumbalen Behandlung, überlegen erwiesen hätte. Bei der Begründung seiner Therapie und Darlegung seiner Theorien rechnet Gennerich mit Begriffen und Faktoren (z. B. sessilen Rezeptoren), über die wir tatsächlich nichts wissen. Seine Methode ist zunächst nicht ganz physiologisch, weil durch die starke Liquorentziehung, wie schon oben erwähnt, eine weitere Gefäßschädigung erfolgen kann, da bei der Erkrankung der Meningen vor allem die Gefäße betroffen sind, während das Medikament in den Lymphsack, den der Lumbalkanal darstellt, eingeführt wird, und weil schließlich schwere Schädigungen auftreten können.

Zweitens ist es gar nicht sicher, ob die Zahl der Spirochäten, die sich im Liquor finden, und gegen die die endolumbale Therapie doch in erster Linie gerichtet ist, so groß und so ausschlaggebend ist, daß sich das Risiko lohnt.

Drittens: selbst, wenn man annimmt, daß die eingeführten 1 bis noch nicht 2 mg Salvarsan bis an die erkrankten Meningen gelangen, so bedeutet diese Menge auf etwa 150, oder auf 300 ccm Liquor eine um das zehn- bis fünffache bzw. um das fünf- bis zweieinhalbfache geringere Konzentration, als die ist, die sich im Blute nach Injektion von 0,45 Salvarsan findet.

Ob Gennerichs Erfolge wirklich Dauererfolge sind, ist nicht ganz sicher, wenn man z. B. sieht, daß bei 27 maligner endolumbaler Behandlung (Fall 1592 Gennerichs) die WaR. bei der 17. Punktion wieder positiv wird, nachdem sie 15 mal negativ gewesen ist.

Viertens: Es erscheint ausgeschlossen, daß es irgendwie eine größere Anzahl Kranker gibt, die analog dem Material, das Gennerich zur Verfügung gestanden hat, sich bis zu 41 mal (Fall 3021) im Laufe von $2^3/_4$ Jahren endolumbal behandeln oder gar bloß häufiger lumbal punktieren lassen.

Fünftens: Wir betonen, daß wir sehr wohl wissen, daß ein Fall nichts besagt, aber erwähnen wollen wir doch, daß sich unter unserem Material ein vorher von anderer Seite behandelter Fall befindet, der nach 7 Kuren und 8 jähriger Behandlung ohne Hg mit 197 Salvarsaninjektionen, darunter 7 endolumbalen, noch eine Alopecia specifica aufwies, und wo das 6. Lumbalpunktat in der 7. Kur noch eine positive WaR., positive Phase I, positiven Pándy und eine Goldreaktion von 10/80 ++ zeigte.

Der Umstand, daß in einer Stadt wie Berlin das Krankenmaterial ständig im Fluß ist, und daß wir dadurch vorläufig außerstande sind, einen Überblick über das Schicksal möglichst vieler Behandelter zu gewinnen, verbietet uns ein Urteil über die Frage nach der Häufigkeit der Rezidive nach Hg- oder Salvarsanbehandlung. Was aus unseren Fällen hervorgeht, ist das, was auch anderwärts konstatiert worden ist, nämlich daß zu Tabes und Paralyse die Leute neigen, die nur geringe oder gar keine Hauterscheinungen gehabt haben, womöglich von einer Infektion gar nichts wissen und fast durchweg nur eine oder wenige — vielfach ungenügende — Kuren durchgemacht haben. Ganz zweifellos ist es kein Zufall, daß die Araber so wenig Tabes und Paralyse bekommen, dagegen außerordentlich starke Haut-



erscheinungen aufweisen, wie wir selber andererseits [Buschke, Freymann[1])] haben feststellen können, daß die Syphilis von Patienten, die im Verlaufe der Behandlung ein schweres Salvarsanexanthem überstanden hatten, trotz verhältnismäßig geringgradiger Behandlung günstig beeinflußt wurde. Was die vorangegangene Behandlung unserer Hirnluesfälle anbetrifft, so finden sich in unserem Material für die augenblicklichen Begriffe gut und schlecht behandelte Kranke. Leute, die in kurzem Zeitraum 2 Kuren durchgemacht hatten (einmal 30 Sublimat- und 8 Salvarsan-, das andere Mal 15 Hg. sal.- und 8 Salvarsaninjektionen), bekamen ihr Neurorezidiv wie die ausreichend vorwiegend nur mit Salvarsan oder nur mit Hg oder schlecht mit einem oder ungenügend kombiniert behandelt worden waren. Im allgemeinen aber zeigt es sich, daß ganz besonders schwerere Meningealaffektionen dann Platz greifen, wenn unzureichend oder in verzettelten Dosen — das gilt besonders für das Salvarsan — behandelt worden ist oder die Aufeinanderfolge der Kuren in zu langen Zeiträumen erfolgte. Etwa 30 Patienten haben ihre erste Kur bei Bestehen eines Primäraffektes ohne sekundäre Erscheinungen begonnen, die übrigen im klinischen Sekundärstadium. Hier möge auch ein Fall von wahrscheinlicher Superinfektion (Tabes und Primäraffekt) Erwähnung finden, der ganz besonders interessant ist, zumal gleichzeitig eine Lues der inneren Organe vorlag.

Am 23. IX. 1920 kam (Fall 191) der Patient K. St., 69 Jahre alt, Dreher, zur Aufnahme. Aus der Anamnese ergibt sich:

1878 Bubo.

1888 Schanker, mit 12 Hg-Spritzen behandelt, seitdem keine Kur.

18. II. 1909 bis 14. IV. 1909 wegen Striktur der Urethra und Cystitis in Behandlung. Cystitis geheilt. Nach ausgiebiger Dehnung der Urethra bis auf 27 Charrière.

1912 wegen Asthma im Krankenhaus Rummelsburg.

Letzter Coitus vor 4 Wochen. Seit etwa 14 Tagen Jucken am Glied. Von der Beratungsstelle eingewiesen.

Neben einem Lungenemphysem mit ausgeprägter, auch röntgenologisch bestätigter spezifischer Aorteninsuffizienz läßt sich folgender Befund erheben:

Augen: Miosis beiderseits. Beiderseits Reaktion auf Licht aufgehoben, auf Konvergenz erhalten. Rechts: Cataracta fere matura. Kein Einblick. Links: Papille etwas blaß. Visus: rechts Lichtschein. Projektion prompt. Links $^2/_5$, $+ 1{,}0^2/_5$ klarer. Augenmotilität frei.

Bauchdeckenreflexe sehr lebhaft.

Patellarreflex links negativ, rechts positiv.

Achillessehnenreflex rechts negativ, links negativ.

Supinatorreflexe beiderseits nicht deutlich.

Genitale: Auf dem Dorsum penis, vom inneren Präputialblatt auf die Glans übergreifend, fünfpfennigstückgroßes Infiltrat mit glatten, indurierten Rändern, zentral arrodiert mit leicht schmierig belegtem Grunde. In der rechten Leistenbeuge mehrere vergrößerte, harte, indolente Drüsen. Spirochäten im Dunkelfeld ++++. WaR. im Blut am 25. IX. 1920 negativ. Bezüglich der Tabes kommt differential-diagnostisch nichts, auch keine Pseudotabes, in Betracht, bezüglich des Ulcus ist an der Diagnose Primäraffekt nach der Anamnese, dem klinischen Bilde, dem massenhaften Vorkommen von Spirochäten und der typischen regionären Drüsenschwellung nicht zu zweifeln.

Nach Einleitung einer spezifischen Kur WaR. am 4. X. 1920 wieder negativ.

Nach 3 Wochen war der P.-A. unter der Kur und lokaler Kalomelbepuderung abgeheilt; vor Beendigung der Behandlung, die auf die Tabes natürlich keinen

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1921.

Einfluß gehabt hat, mußte der Patient auf seinen eigenen Wunsch entlassen werden, nachdem er im ganzen 96 g Ungt. cin. geschmiert und 5 mal 0,3 Neosalvarsan erhalten hatte.

Zum Thema zurückkehrend, müssen wir sagen, daß, wenn die Beobachtungszeit seit Beginn der Salvarsanära auch noch nicht groß ist, sie doch schon lange genug währt, um erkennen zu lassen, daß die Zahl der Nervenluesfälle häufiger geworden ist. Dagegen läßt sich bisher nicht konstatieren, daß etwa die Salvarsanbehandlung zu Tabes oder Paralyse prädisponiere, Beobachtungen, wie sie ähnlich auch Nonne gemacht hat, an dessen Klinik auch eine Verfrühung des Eintritts von Tabes und Paralyse nach ungenügender oder verzettelter Salvarsanbehandlung gesehen worden ist. Wir haben einen Fall von Paralyse ca. 8 Jahre nach der Infektion bei einem Arzt beobachtet, der primär mit Altsalvarsan und später mit Hg-Kur behandelt war.

Die Prognose der luetischen Affektionen an den Hirnnerven ist sowohl quoad vitam als auch quoad restitutionem als bei sachgemäßer Behandlung in einer großen Zahl der Fälle günstig zu bezeichnen. Bezüglich der Wiederherstellung wird sie natürlich ungünstig, sobald sich an eine schwerere Schädigung, z. B. eine apoplektische Blutung, degenerative Vorgänge anschließen, die nicht mehr reparationsfähig sind. Adam und andere haben nie refraktäre Fälle gesehen. Ein Todesfall aus der Lazarettätigkeit bei ausgedehnter basaler Meningitis (als Neurorezidiv) auf Dos. I Neos. nach vorhergegangener Kalomelbehandlung ist von Buschke früher publiziert.

Besonders geachtet haben wir schon seit längerem auf die Erscheinungen, die sich etwa von seiten des vegetativen Nervensystems (Sympathicus, Parasympathicus, Vagus) bei der Lues bemerkbar machten. Dunkel, wie das ganze Gebiet zur Zeit noch ist, wollen wir uns nur darauf beschränken, auf einige tatsächliche, wenn auch in der Deutung nicht zweifelsfreie Beobachtungen unter diesem Gesichtspunkte hinzuweisen.

Von seiten der Haut findet sich oft ein die Norm weit überschreitender Dermographismus, öfters hatten wir Gelegenheit, die Zeichen einer Hyperthyreose im Sinne eines positiven Stellwagschen und Graefeschen Symptomes ohne Vorhandensein einer Struma zu konstatieren, einmal trat ein Diabetes insipidus in Erscheinung. Bei einer Lues, die unter dem Bilde einer Myatrophie verlief, fielen die vasomotorischen Störungen der Hände auf, die stets sehr rot und feucht waren.

Möglicherweise fallen auch Alopecie und Leucoderm unter den Gesichtspunkt, daß sie das sichtbare Zeichen einer Schädigung des vegetativen Nervensystems sind.

Leredde hat vor einiger Zeit im „Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie“ auf die morgendliche Arhythmie bei angeblicher Syphylis des Herzens aufmerksam gemacht, die nach Verabfolgung von Novarsenobenzol ebenso wie von Hg aufgetreten sei. Ob diese Störung der Herztätigkeit der Lues oder den Präparaten zuzuschreiben ist, die doch auch das vegetative Nervensystem alterieren können, mag dahingestellt bleiben, wissen wir doch, daß gerade das Salvarsan bei manchen Menschen außerordentliches Herzklopfen erzeugt und bis zum Schock führen kann. Außerdem steigt nach intravenöser Salvarsanzuführung dann häufig der Liquordruck in kurzer Zeit erheblich, ein Faktum, das möglicherweise auch eine Bedeutung in diesem Sinne hat.

Bezüglich der Frage der doch an die Gefäße geknüpften Exantheme bestehen drei Möglichkeiten:

1. Das vegetative Nervensystem ist florid luetisch erkrankt.

2. Das Medikament ruft eine Herxheimersche Reaktion im vegetativen Nervensystem hervor.

3. Das Medikament hat an sich eine Wirkung auf das vegetative Nervensystem.

Es ist mithin nicht von der Hand zu weisen, daß die oft ganz außerordentliche Symmetrie der Erscheinungen durch eine zentrale Störung bedingt sein könnte. In dasselbe Gebiet vegetativer Nervenschädigung schlägt der Fall der Patientin (204), die nach jeder Kalomelinjektion eine Rötung und Schwellung des Gesichts bekommt, eine Beobachtung, die man häufig auch nach Salvarsan macht. Auch der Gedanke, daß das antiluetische Medikament durch seine Wirksamkeit auf die zentralen Ganglien die Herxheimersche Reaktion peripher in Erscheinung treten läßt und vielleicht eine Herxheimersche Reaktion an ihnen selbst hervorrufen kann, liegt nahe genug. Die Gefäßinnervation wird gestört, Tonus und Biologie der Gefäße ändern sich, und hier und da und dort kommt es zu sichtbaren Efflorescenzen.

Ganz besonders aber wird eine zentrale Schädigung plausibel bei der Frage der Quecksilber- und Salvarsanexantheme an sich. Sie treten häufig erst zu einer Zeit, wo das Medikament meist wohl schon ausgeschieden ist, auf, ein abgeklungenes Salvarsanexanthem wird manchmal durch kleinste Quecksilbergaben wieder zum Aufflackern gebracht, ein Quecksilberexanthem erscheint nach Salvarsaninjektion von neuem, und hier ist oft eine derartige Symmetrie vorhanden, daß man überrascht ist, wie genau sich die Efflorescenzen entsprechen. Ferner sei auch darauf aufmerksam gemacht, daß die Form der Exantheme teilweise unspezifisch ist, so daß andere Medikamente sie genau so hervorrufen können. Diese Beobachtung haben wir unter anderem auch bei einem Goldpräparat machen können, das wir versucht haben, und nach dessen Injektion wir den Ausbruch von in ihrer Art den Salvarsanexanthemen sehr ähnlichen Exanthemen in mehreren Fällen erlebten. Daß anaphylaktsiche Erscheinungen nach Salvarsandarreichung sich ebenfalls ungezwungen als Phänomene des vegetativen Nervensystems deuten lassen, ist ebenfalls möglich. Schließlich kann man auch daran denken, daß die Nierenerscheinungen, die sich, ohne vorher bestanden zu haben, im Verlaufe eines Exanthems einzustellen und mit seiner Besserung wieder zu verschwinden pflegen, diesem gleich- und nicht übergeordnet durch Schädigung des vegetativen, auch die Nieren versorgenden Nervensystem entstehen. Mithin ist die Möglichkeit, daß die Exantheme als peripherische Capillarschädigungen — hier auch möglicherweise zum Teil in den Vasomotoren lokalisiert — aufzufassen sind, nicht abzulehnen.

Zusammenfassend seien nur noch kurz Tabes und Paralyse betrachtet. Der Decubitus bei den Paralytikern und die trophischen Ulcera der Tabiker beruhen nicht bloß auf dem mechanischen Moment der Schädigung des Gewebes durch den Druck und der bakteriellen Ursache der sekundären Infektion, sondern auch auf der Vasomotorenschwäche, die im Verein mit den erstgenannten Ursachen zur Einschmelzung des tiefer liegenden Gewebes und zur Sequesterbildung schon dann führt, wenn die Haut darüber noch ganz intakt ist. Nach den Paroxysmen der Tabiker tritt nicht allzu selten ein Herpes zoster auf. Manche klagen über Herzklopfen. Bisweilen findet sich eine Recurrensparese. Vitiligo wird gerade bei Tabes und Paralyse (wie auch bei anderen organischen Nervenerkrankungen: Paralysis agitans, Syringomyelie usw.) oft beobachtet. Ein häufiges Symptom sind ferner das Erbrechen der Tabiker und ihre Hypacidität, die sich in sehr vielen Fällen in den Krankenblättern der inneren Abteilung festgestellt finden. Sie können zusammen mit der Obstipation als Alteration des vegetativen Nervensystems mit in Betracht gezogen werden. Freilich spricht bei der Obstipation vielleicht auch eine Störung spino-sensibler Hinterstrangbahnen eine Rolle, da das Rectum bereits von solchen versorgt wird und durch den Übertritt von Kot aus dem Sigmoideum in die Ampulle bereits ein sensibler Reiz und damit



meist der Stuhlgang ausgelöst wird. Ähnlich verhält es sich mit der entsprechenden Blasenerscheinung. Die Inkontinenz erklärt sich einfach infolge der durch die sensible Störung verursachten Unmöglichkeit, willkürlich eine Hemmung der Excretion herbeizuführen. Am augenfälligsten sprechen für eine Schädigung des vegetativen Nervensystems die Impotenz und die tabischen Krisen. Diese werden nach den augenblicklichen wissenschaftlichen Erkenntnissen durch übermäßige Muskelkontraktionen ausgelöst und kommen in dem Segment, in dem die vegetativen Nerven in die spinalen Bahnen einstrahlen, als Schmerz zur Empfindung. Schließlich findet man auch bei Tabes und Paralyse bisweilen das Graefesche und Stellwagsche Symptom und eine Protusio bulbi ohne Struma, und man kann diese Stigmata ungezwungen auf eine Störung im Sympathicusgebiet beziehen, ebenso wie das Auftreten von Headschen Zonen, die sich bisweilen auch bei Lues cerebri finden. Freilich ist möglicherweise der Sitz der primären Schädigung in allen diesen Fällen in den Drüsen mit innerer Sekretion zu suchen, wie es Kranz für die Zahnanomalien bei hereditärer Lues schon wahrscheinlich machte, und wie wir erst vor einigen Tagen Gelegenheit hatten, eine Frau zu sehen, bei der eine multiple Störung innersekretorisch wichtiger Drüsen vorzuliegen scheint. Im Anschluß an ihre erstmalig behandelte frische Lues entwickelte sich nämlich bei ihr ein Krankheitsbild, das die Symptome eines Myxödems zeigte. Auf die zweite Kur hin stellte sich bei ihr eine erhebliche Hypertrichosis der Bartgegend ein. Schließlich gehören in diesen Zusammenhang wohl auch die Wachstumstörungen und Dystrophien, die das Erbteil und Kennzeichen kongenital luetischer Kinder sind. Ganz besonders legen z. B. auch die Franzosen auch Wert auf die Lues der Nebennieren.

Auf diesem jungen Gebiete ist, wie wohl auf keinem anderen, unser Wissen Stückwerk, wir erwähnen deshalb die obigen Beobachtungen lediglich in hypothetischem Sinne, da nur eine große Menge und Eindeutigkeit derselben unsere Kenntnis des Gegenstandes fördern können.

Herr **Zieler**-Würzburg. Herr Nonne hat darauf hingewiesen, daß Menschen mit alter (kongenitaler oder sonstiger) Syphilis trotz positiver WaR. jahrelang frei von klinischen Erscheinungen bleiben können, und daß er solche Fälle nicht behandle. Diesen Standpunkt halte ich für bedenklich. Herr Nonne hat mit Recht darauf hingewiesen, daß in solchen Fällen die Syphilis schlafe. Aber sie schläft eben nur, und wir wissen nicht, wann sie wieder aufwacht. Man kann allerdings darüber streiten, ob man solche Kranke in jedem Fall behandeln soll, da es sehr wohl möglich ist, daß die Syphilis nicht wieder Erscheinungen macht. Das Umgekehrte ist wahrscheinlich das Häufigere. So sind mir 2 Brüder bekannt, deren kongenitale Syphilis vollkommen übersehen war. Es waren ausnehmend kräftige Menschen über Gardemaß, deren kongenitale Syphilis überhaupt erst dadurch erkannt worden ist, daß der eine mit 19 Jahren an einer Keratitis parenchymatosa, der andere mit 21 Jahren an einer schweren Nieren- und Knochensyphilis erkrankt ist.

Ich kann auch auf Fälle hinweisen, bei denen außer dem dauernd positiven Ausfall der WaR. nach Befund und Vorgeschichte keine Anhaltspunkte für Syphilis bestanden haben, und bei denen auch die Lumbalpunktion vollkommen negativ ausgefallen ist. Unter der Behandlung bzw. nach Salvarsanprovokation traten hier positive Befunde in der Lumbalflüssigkeit ein.

Diese Frage hat also immerhin ihre zwei Seiten.

Hinsichtlich der Phase I möchte ich darauf hinweisen, daß auch Spur Opalescenz bis Opalescenz bei frischer allgemeiner Syphilis als verdächtiger Befund zu betrachten ist, selbst wenn alle anderen Reaktionen negativ ausfallen. Selbstverständlich sind so schwache Reaktionen durchaus als negativ zu betrachten,

aber ein Warnungszeichen. Denn ich habe gesehen, daß im Verlauf der Behandlung bei einer späteren Untersuchung die Phase I eine Opalescenz ergab bei völlig negativem Ausfall aller anderen Reaktionen. Der Befund wurde nicht weiter beachtet, der Kranke vernachlässigte außerdem die notwendige Weiterbehandlung und kam nach 8 Wochen mit schwerster Meningealsyphilis wieder.

Die Sachs - Georgische Reaktion halte ich bei Verwendung eines 20stündigen Brutschrankaufenthaltes für eine hervorragende Verbesserung unserer diagnostischen Hilfsmittel. Ich lasse sie allerdings nur neben der WaR. anwenden, trotzdem die Ergebnisse in mehr als 95% übereinstimmen. Aber gerade die abweichenden Ergebnisse helfen uns diagnostisch weiter. Ganz besonders wichtig scheint mir die Sachs-Georgische Reaktion neben der Wassermannschen Reaktion für die Untersuchung der Lumbalpunktate. Abweichungen haben wir hier nur bei sicherer Syphilis bzw. bei Paralyse gesehen. Hier kommen beide Möglichkeiten vor. Sowohl positiver Ausfall der WaR. neben negativem Ausfall der Sachs-Georgischen Reaktion wie das Umgekehrte. Die Anwendung beider Methoden nebeneinander verbessert also zweifellos die Ergebnisse.

Herr Buschke hat die Frage angeschnitten, daß schwere mit lang dauerndem Fieber verlaufende Arzneiexantheme im Verlauf der Syphilisbehandlung die schnelle Ausheilung der Syphilis befördern. Auch ich habe diesen Eindruck schon seit Jahren gehabt. Die genauere Verfolgung derartiger Kranker über Jahre hinaus, die Prüfung nach WaR. und mit Lumbalpunktion hat diesen ersten Eindruck nicht ganz bestätigt. Dauernd geheilt sind nur solche Kranke geblieben, die an ganz früher Allgemeinsyphilis gelitten haben (P.-A. bzw. frisches erstes Exanthem), also Kranke, die auch wohl sonst einmal bei unzureichender Behandlung ausheilen, zumal wenn Salvarsan teilweise überdosiert worden ist, wie bei den von mir beobachteten und $1^1/_2$—2 Jahre von mir regelmäßig weiter verfolgten Fällen. Sämtliche Kranke mit etwas älterer Syphilis bei Beginn der Behandlung (4—5 Monate und mehr) sind innerhalb von 3—6 Monaten rückfällig geworden. Nur einer von 5 Fällen scheint später bei sehr geringen Hg- und Salvarsangaben ausgeheilt zu sein. Die übrigen haben durchaus keinen leichteren Verlauf gezeigt. Ich möchte deshalb Buschkes Vorschlag dahin ergänzen, daß bei der Beurteilung des Verlaufs derartiger Fälle eine Trennung nach Frühfällen und etwas älteren vorgenommen wird. Ich habe jedenfalls den Eindruck, daß ein wesentlich günstiger Einfluß bei den älteren Fällen kaum beobachtet wird, wenn diese genügend lange Zeit weiter verfolgt werden kann.

Herren **Königstein** und **Spiegel**-Wien: Die anatomischen Grundlagen der Liquorbefunde im Frühstadium der Lues[1]).

Die Cerebrospinalflüssigkeit weist im Frühstadium der Lues auch bei fehlenden klinischen Nervenveränderungen positive Befunde auf, die denen bei cerebrospinaler Lues und Paralyse ähnlich oder gleichwertig sind. Diese Tatsache wird nicht mehr bestritten. Fraglich hingegen ist die Bewertung dieser pathologischen Befunde für die Prognose und Therapie des einzelnen Falles. Beweisen die positiven Befunde einen akuten, vielleicht fortschreitenden Prozeß oder sind sie Reste nach bereits weit fortgeschrittener Abheilung? Auf ebenso große Schwierigkeiten stößt die Einschätzung der einzelnen üblichen Reaktionen in der Cerebrospinalflüssigkeit. Welcher von diesen Reaktionen kommt die größte Bedeutung zu? Ebenso ungeklärt ist die Abhängigkeit der einzelnen Reaktionen voneinander. Die klinische Beobachtung kann hier aufgeworfene Fragen erst in einem späteren Zeitraum

[1]) Auszug aus einer Arbeit, die für den Deutschen Dermatologen-Kongreß in Hamburg bestimmt war.



beantworten. Jedenfalls sind systematische Untersuchungen, bei denen die Liquorbefunde mit den gleichzeitig bestehenden pathologisch-anatomischen Veränderungen des Zentralnervensystems verglichen werden, notwendig. Fälle mit klinisch nachweisbaren Nervenveränderungen fallen nicht in den Rahmen dieser Untersuchung. Über das Rückenmark eines Mannes, der im sechsten Monat nach der Infektion starb und bei dem ein positiver Liquorbefund bei negativem klinischen Befund erhoben wurde, haben wir 1919 Mitteilung gemacht. Einen weiteren Fall haben Delbanco und Jakob untersucht. Wohlwill studierte die Veränderungen am Zentralnervensystem kongenital-luetischer Säuglinge, ohne jedoch die Liquorbefunde systematisch zum Vergleich heranzuziehen.

Unser Material [1]) (31 Fälle, 4 Erwachsene mit akquirierter Lues und 26 Säuglinge mit kongenitaler Lues, 1 Foetus) bezieht sich größtenteils auf Lues congen., da systematische anatomische Untersuchungen im Frühstadium der Lues bei Erwachsenen schwer durchführbar sind. In 15 Fällen lagen Liquorbefunde vor.

Unsere Resultate bei kongenitaler Lues sind folgende: Bei positivem Liquorbefund fanden wir stets Veränderungen am Zentralnervensystem, wenn auch nur eine Reaktion positiv war, vor allem in den Meningen. Immer war das Rückenmark in stärkerem oder geringerem Grade mitbeteiligt. Bei negativem Liquorbefund war in unserem Material das Rückenmark stets normal, doch fanden sich in einem Fall über dem Kleinhirn, in einem anderen Fall über dem Großhirn meningeale Infiltrationen.

Bei Kindern fällt die Wassermannsche Reaktion häufiger als bei Erwachsenen bei fehlender oder spärlicher Pleocytose im Liquor positiv aus. Für den auffallenden Mangel der Zellvermehrung in diesen Fällen könnte in einem Teil der Fälle die Neigung der meningealen Entzündung zur raschen Bindegewebsbildung als Erklärung herangezogen werden.

Der gleiche pathologisch-anatomische Prozeß kann im Liquor durch einen komplett positiven Befund oder bloß durch den positiven Ausfall der Reaktion nach Nonne-Apelt angezeigt werden. Die Rückkehr einer anfangs stark vermehrten Zellzahl zur Norm im Verlaufe der Therapie beweist nichts für die anatomische Ausheilung, da solche Fälle noch deutliche Infiltrationen in den Meningen aufweisen können.

Die Befunde im Zentralnervensystem im Säuglingsalter, dem die meisten der von uns untersuchten Kinder angehörten, unterscheiden sich sowohl von denen bei Erwachsenen, wie auch von denen totgeborener luetischer Föten. Mit luetischen Föten hat sich hauptsächlich Ranke und Toyofuku beschäftigt. Gegenüber den schweren Veränderungen, welche die genannten Autoren feststellen, erscheint der Prozeß im Säuglingsalter wesentlich geringfügiger, wie wir in Übereinstimmung mit Wohlwill feststellen können. Der Prozeß ist in unseren Fällen hauptsächlich ein meningealer, es besteht eine Infiltration des Subarachnoidealraums mit kleinen und größeren Rundzellen, die alle Übergangsformen zu den Endothelzellen der Arachnoidealbalken einerseits, zu Fibroblasten andererseits aufweisen. In einem Teil der Fälle ist die Infiltratbildung fast ganz von einer Bindegewebswucherung ersetzt. Nur ausnahmsweise ist ein perivasculäres Infiltrat im Parenchym selbst anzutreffen. Dieses ist bis auf leichte Tigroidauflösungen, stellenweise Randständigkeit des Kernes an den Ganglienzellen, Veränderungen, die durch die unmittelbare Todesursache (Kachexie, septische Infektion von Hautabscessen) genügend erklärt werden, nicht affiziert. Eine gewisse Beachtung scheinen Anomalien der Furchenbildung zu verdienen, die besonders im Occipitallappen auffielen und

[1]) Das Material verdanken wir zum großen Teil dem Karolinen-Kinderspital (Prof. Knöpfelmacher), über die Liquorbefunde berichtet aus dem gleichen Spital Dr. Tetzner.

Übergänge zu den Typen des Affengehirns darzubieten scheinen. Doch kann die Bedeutung dieser Anomalien erst bei ausführlicherer Beschreibung und Vergleichung mit der Variationsbreite des Säuglingsgehirns gewürdigt werden. Ebenso soll an dieser Stelle der Befund von Stäbchenzellen, welche bekanntlich vor allem bei der Paralyse vorkommen, nur erwähnt werden.

Herr **Gennerich**-Kiel. Aus den grundlegenden Darlegungen Nonnes und aus den umfassenden Darlegungen Kyrles läßt sich in Übereinstimmung mit den von mir berichteten Erfahrungen folgendes feststellen:

1. Die Provokation der meningealen Syphilis durch eine insuffiziente Salvarsanbehandlung ist gegenüber früher etwas vermehrt und beträgt je nach der Güte der Behandlung im frischen Stadium 30—40% oder auch mehr der behandelten Fälle, wobei hervorzuheben ist, daß sich die meningeale Entzündung in ca. 90% der Fälle latent, d. h. ohne jeglichen klinischen Ausfall abspielt.

2. Die Entzündung der Meningen gibt stets ihren Abklatsch auf den sie umgebenden Liquor, so daß die bedrohten Fälle durch Untersuchung des Liquors mit Leichtigkeit festgestellt werden können. Die Schwere der Liquorveränderungen geht für gewöhnlich dem Umfange und der Tiefenentwicklung des latenten meningealen Prozesses parallel, so daß sich aus der Liquoruntersuchung zumeist wichtige Schlüsse auf die Art des sich vorbereitenden Prozesses, seine Therapie und Prognose ergeben.

3. In einem nicht unerheblichen Prozentsatz der Fälle lassen sich die vorhandenen Liquorveränderungen selbst durch langdauernde, planmäßige und intensive Hg-Salvarsanbehandlung nicht mehr beseitigen. Die Assanierung der Meningen gestaltet sich mit zunehmenden Infektionsalter immer schwieriger.

Zu diesen einheitlich erhobenen Feststellungen ist zunächst folgendes hervorzuheben:

Im Gegensatz zur insuffizienten Behandlung vermag eine sehr energische Kombinationsbehandlung der frischen Luesstadien die meningeale Syphilis nahezu völlig auszuschalten, d. h. auf weniger als 3% herabzudrücken. Hierbei spielt die Höhe der Salvarsaneinzeldosierung (z. B. beim Manne mehrere Male Dos V) und die Anwendung von Altsalvarsan oder Natr.-Salvarsan die ausschlaggebende Rolle. Die Durchführung einer derartigen Behandlung begegnet allerdings bei den heutigen Ernährungsverhältnissen zum Teil recht erheblichen, zum Teil unüberwindlichen Schwierigkeiten. Mit geringerer Einzeldosierung läßt sich aber erfahrungsgemäß nicht im entferntesten ein ähnlicher Erfolg erzielen.

Bei der notgedrungen verminderten Behandlungsintensität haben wir demnach einmal mit der Entstehung und zum anderen mit der therapeutischen Resistenz einer nicht unerheblichen Anzahl von Meningorezidiven zu rechnen, deren Prozentsatz naturgemäß entsprechend der Güte der angewendeten Behandlung verschieden hoch ist.

Sollten wir nun diese Fälle mit resistenten Liquorveränderungen ihrem Schicksal überlassen, und wie wird letzteres sein?

Eine spontane Rückbildung meningealer Entzündungsprozesse ist bei kräftigen Abwehrvorgängen (Allergie) des Organismus, wenn eben eine tertiäre Umstimmung des Organismus erfolgt, sehr wohl denkbar. Eine derartige Umstimmung gehört jedoch bei den unbehandelten und vielfach behandelten Fällen zu den Seltenheiten, weil sie von dem Fortbestande einer genügenden Allgemeindurchseuchung in weitgehendem Maß abhängig ist. Die mehrfach vorbehandelte Syphilis führt ferner nach ihrer weiteren Übertragung infolge der eingetretenen Virulenzschwächung auch bei dem neuerkrankten Individuum zu einer mangelhaften Abwehrreaktion, d. h. zu einem langen Fortbestande des Sekundarismus,



wodurch, wie ich an anderer Stelle eingehend beleuchtet habe, die therapeutische Unzugänglichkeit der latenten meningealen Entzündungen und ihr Übergang in metaluetische Bildungen begünstigt werden. Man kann daher berechtigterweise bei den vielfach vorbehandelten Fällen, welche hartnäckige Liquorveränderungen aufweisen, mit großer Wahrscheinlichkeit den Ausgang in Metalues voraussagen. Zahlreiche Beispiele dieser Art sind von mir mitgeteilt worden.

Auf der anderen Seite ist es heute keinesfalls notwendig, derartige Fälle als hoffnungslos aufzugeben. In den frischen Stadien genügen schon wenige endolumbale Behandlungen, um den Liquor dauernd zu assanieren. Selbst in den älteren Stadien des meningealen Prozesses sind wir mittels der endolumbalen Salvarsanbehandlung fast immer imstande, den meningealen Prozeß zur Abheilung zu bringen: die Behandlung gestaltet sich jedoch dann oft wesentlich langwieriger als in den frischen Stadien. Jedenfalls hat sich der endolumbale Behandlungsweg zur Bekämpfung ebenso wie zur Behandlung der meningealen Syphilis als unentbehrlich erwiesen.

Herr **R. Müller**-Wien. Mit Recht betont Sachs die Wichtigkeit unserer Auffassung von biologischen Geschehen beim Zustandekommen der WaR. Viele klinische Fragen, die heute zum Teil auch von Herrn Nonne berührt wurden, können nur nach Lösung des Wassermann-Rätsels erklärt werden. Es scheint nun, daß Fortschritte der allerletzten Jahre auf serologischem Gebiete uns der Möglichkeit nähergebracht haben, das Zustandekommen der WaR. zu erklären. Georgi einerseits, Meinicke andererseits fanden, daß bei Zusammenbringen von Antigen und Antikörper unter ganz bestimmten quantitativen und physikalischen Bedingungen es dann zur Flockung kommt, wenn alkoholischer Herzextrakt zugesetzt wird. Ich fasse diese Tatsache in der Weise auf, daß durch das zugesetzte Antigen das Serum in einer solchen Weise verändert wird, daß es dann ähnlich wie ein Luesserum zu Flockung mit Lipoidextrakt führt. Es ist nun naheliegend, ein gleiches Geschehen in vivo für das Zustandekommen der WaR. anzunehmen. Es käme demnach dann zur Wassermannschen Reaktion, wenn Spirochäten oder Spirochätenprodukte und die durch sie erzeugten Antikörper im lueskranken Organismus in ganz bestimmten Verhältnissen aufeinander einwirken, wodurch das Serum in der Weise verändert wird, daß es im Reagensglas mit Lipoid Flockung gibt. Wird durch Therapie das Antigen vermindert, so wird die Flockung geringer und schwindet schließlich ganz, wobei natürlich die Antikörper durchaus unbeeinflußt erhalten bleiben können. Andererseits wäre es möglich, daß ein Zuviel von Antigen, z. B. bei gewissen seltenen Fällen unbehandelter maligner Syphilis zu negativer Reaktion führt. Auch andere Infektionskrankheiten können unter ganz bestimmten Umständen positive WaR. zeigen, dann nämlich, wenn ein bestimmtes optimales Verhältnis zwischen Antigen und Antikörper vorliegt (z. B. Krise bei Pneumonie). Der experimentelle Beweis für diese Theorie ist deshalb besonders schwierig, weil reines Antigen nicht darstellbar ist. Doch sprechen manche der von Müller bisher ausgeführten Experimente, über die hier noch nicht berichtet werden kann, für die Richtigkeit der vorgebrachten Hypothese. Jedenfalls scheint es, daß diese besser als alle bisherigen Deutungsversuche imstande ist, das Verhalten der WaR. im Verlaufe der luetischen Erkrankung und ihre Beeinflussung durch die Therapie zu erklären. Es wäre demnach die WaR. der Ausdruck für das Vorhandensein einer bestimmten Menge von Antigen bei gleichzeitigem Antikörpergehalt des Serums.

Herr **Mucha**-Wien. Unsere Beobachtungen beziehen sich auf 938 Fälle mit 2150 Punktionen. Punktiert wurde in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle am Anfang und am Ende der Kur, in Fällen mit Liquorveränderungen wurde gewöhnlich eine Zwischenpunktion eingeschaltet.

Unter den untersuchten Fällen ergaben 163 (ca. 17%) Liquorveränderungen, und zwar 98 (10%) komplette und 65 (7%) inkomplette. (Im folgenden bezieht sich die Prozentzahl in der Klammer auf die gesamten Fälle der betreffenden Krankheitsperiode.)

Wenn wir nun versuchen, an der Hand unseres Materials zu den in Kyrles Referat aufgenommenen Fragen Stellung zu nehmen, so ergibt sich folgendes:

Was den Zeitpunkt des Auftretens der Liquorveränderungen anbelangt, konnten wir feststellen, daß 38% der gesamten Liquorveränderungen sich auf Fälle bezogen, die im 2. Halbjahr der Erkrankung seit der Infektion standen (30½%), daß 15% (bzw. 24%) der gesamten Liquorveränderungen sich auf Fälle bezogen, die im 2. Jahr der Erkrankung seit der Infektion standen und daß 18% (26%) der gesamten Liquorveränderungen Fälle betrafen, deren Krankheitsdauer nicht genauer bestimmt werden konnte und die außer der wiederholt positiven Serumreaktion keinerlei luetische Erscheinungen oder Stigmata aufwiesen. Hervorheben möchten wir, daß wir unter 370 Fällen mit einer Krankheitsdauer bis zu ½ Jahr nur 5% inkomplette Liquorveränderungen feststellen konnten und daß unter 103 Fällen, die zu einer Abortiv- oder Präventivkur kamen, nur 2% inkomplette Liquorveränderungen im Sinne einer Zellvermehrung aufgedeckt werden konnten.

Was den Zusammenhang der klinischen Erscheinungen mit Liquorveränderungen anbelangt, so zeigt sich, daß 54½% (22½%) der gesamten Liquorveränderungen latente Fälle betrafen, während nur 43% (21%) der gesamten Liquorveränderungen sich auf Fälle mit Erscheinungen bezogen. Hervorzuheben wäre, daß 21% (32%) der Liquorveränderungen sich auf Fälle bezogen, in denen ein Leukoderm oder eine Alopecie vorhanden war. Aus dieser relativ hohen Zahl der Liquorveränderungen bei Fällen mit Leukoderma oder Alopecie glauben wir uns nicht berechtigt, irgendwelche weittragende Schlüsse zu ziehen, sondern möchten eher der Ansicht zuneigen, daß hier die Liquorveränderungen nur ein Symptom der Gesamtdurchseuchung des Organismus darstellt.

Versuchen wir den Zusammenhang zwischen vorhergegangener Behandlung und Liquorveränderungen klarzustellen, so müssen wir zunächst feststellen, daß unter den Fällen mit einer 1 Jahr alten oder älteren Erkrankung die Zahl der systematisch chronisch, intermittierend vorbehandelten Fälle verschwindend klein ist. Es sind unter 307 vorbehandelten 7, die im ersten Jahre 2 Kuren gemacht haben.

Von den gesamten Liquorveränderungen betreffen 58% (15%) vorher unbehandelte Fälle und 42% (22%) vorher behandelte. Diese Prozentverhältnisse geben wohl kein richtiges Bild über den Einfluß der Vorbehandlung auf die Liquorveränderung, da in der Zahl der Unbehandelten auch solche Fälle einbezogen sind, bei denen wegen ihres Alters (z. B. Abortiv- und Präventivfälle) noch keine Behandlung eingeleitet werden konnte. Vergleicht man nun die mehr als 1 Jahr alten unbehandelten Fälle mit den gleich alten vorbehandelten, so ergibt sich ein Überwiegen der Liquorveränderungen bei den vorher unbehandelten Fällen um etwa 8—10%. — Die Frage, ob die Zahl der vorhergegangenen Kuren und die Art derselben in Beziehung zur Häufigkeit des Auftretens von Liquorveränderungen steht, können wir auf Grund unserer Untersuchungen nicht beantworten.

Was die Beeinflußbarkeit der Liquorveränderungen durch die Therapie anbelangt, konnten wir feststellen, daß von den 163 Liquorveränderungen 74% unter dem Einfluß der eingeleiteten Behandlung zur Norm zurückkehrten, daß in 15% der Fälle eine mehr oder weniger weitgehende Beeinflussung zu erzielen war und daß in 9% der Fälle die Liquorveränderungen unbeeinflußt blieben. Etwa 2% blieben unkontrolliert. Von den nicht vorbehandelten 95 positiven Liquorfällen sind 10%, von den vorbehandelten 68 positiven Liquorfällen sind 7,3% unbeein-



flußt geblieben. Von den unbeeinflußten Fällen war 9 mal das Alter der Lues nicht bestimmbar, 2 Fälle standen im 1. Halbjahr, 1 Fall im 1. Jahr, 1 Fall im 2. Jahr, 1 Fall im 3. Jahr und 1 Fall im 6. Jahr der Erkrankung. Diesen 15 hartnäckigen von der Therapie unbeeinflußten positiven Liquorbefunden im Gesamtmaterial stehen 23 hartnäckige, von der Therapie unbeeinflußt gebliebene komplett positive Serum-WaR. Befunde gegenüber.

Herr **Mulzer** berichtet über Liquorbefunde bei normalen und syphilitischen Kaninchen. Diese Untersuchungen wurden gemeinsam mit Plaut im serologischen Laboratorium der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie mittels einer von Plaut ausgearbeiteten Punktionsmethode vorgenommen. Sie ergaben, daß der Liquor von 31 normalen Kaninchen stets außerordentlich zellarm ist, so daß die Zellwerte die gleichen sind wie beim Menschen. Die WaR. ist hier stets negativ, desgleichen Nonne Phase I. Bei syphilitischen Kaninchen dagegen fanden sich in einem Drittel der 22 untersuchten Fälle pathologische Liquorveränderungen, und zwar Zellvermehrung allein in 3 Fällen, Nonne positiv allein in einem Fall und Zellvermehrung mit positivem Nonne in 4 Fällen. Dazu fanden sich noch bei drei Tieren suspekte Zellwerte (über 5 Zellen). Selbst bei ausgesprochener Zell- und Eiweißvermehrung war aber die WaR. stets negativ, obwohl sie im Blut fast immer positiv war.

Die klinischen Erscheinungen waren bei diesen Tieren stets sehr ausgeprägt, bei vier besonders starke Liquorveränderungen zeigenden Tieren bestanden klinische Anzeichen einer syphilitischen Allgemeininfektion. Die Liquorveränderungen schwanden in einem Fall Hand in Hand mit dem spontanen Rückgang der klinischen Erscheinungen; in einigen Fällen hielten sie monatelang an. Durch wiederholte intravenöse Neosalvarsan-Infusionen wurden sie so gut wie nicht beeinflußt.

Plaut und Mulzer gelang es in einem Fall durch Verimpfung von Hirnrinde eines Paralytikers bei einem Kaninchen eine syphilitische Orchitis zu erzeugen. Allerdings fanden sich hier bei der histologischen Untersuchung des Gehirns endarteriitische Prozesse, so daß also eine Mischform von Paralyse und Lues cerebri vorlag. Klinisch machte der Patient, von dem das Gehirn stammte, den Eindruck eines typischen Paralytikers. Die Autoren betonen, daß man bei derartigen Untersuchungen, welche die Frage, ob die Paralyse durch eine besondere Varietät des Virus hervorgerufen wird, stets histologische Untersuchungen des Impfmaterials vornehmen muß. Sie erwähnen übrigens noch, daß sie eine Reihe von Impfungen mit Paralytiker-Liquor und -Blut auf Erwachsene und ganz junge Kaninchen mit negativem Erfolg vorgenommen haben.

Herr **R. Weichbrodt**-Frankfurt a. M.: Untersuchungen über die Wassermannsche Reaktion bei Paralytikern.

Unsere Beobachtungen haben uns gezeigt, daß der Ausfall der WaR. bei manchen Paralytikern im Verlauf der Krankheit sehr schwanken kann. Auch wir konnten wie Kafka mehrere Fälle, bei denen von einer früheren Behandlung nichts bekannt war, beobachten, deren WaR. im Liquor stärker als im Blut war, ja sogar, wo bei starker Liquorreaktion eine negative Blutreaktion gefunden wurde. Jedenfalls ergibt unser Material, daß die WaR. im Blut und Liquor der Paralytiker, auch der unbehandelten, nicht immer positiv ist, daß vielmehr die eine oder andere Reaktion fehlen kann.

Die Frage, ob die Reaktionen durch die verschiedensten Behandlungen beeinflußt werden, können wir dahin beantworten, daß durch jede Behandlungsart die WaR. im Blut und Liquor beeinflußt werden kann, daß aber die Blutreaktion leichter als die Liquorreaktion zu beeinflussen ist. Meist treten die Reaktionen nach kürzerer oder längerer Zeit zu ihrer alten Stärke zurück, doch konnten wir



einige Fälle beobachten, wo die negative Blut- und Liquorreaktion seit Jahren besteht, es sind dies meist Fälle, die mit großen Salvarsandosen behandelt worden sind, oder bei denen durch die Fiebertherapie hohe Temperaturen erzielt worden waren.

Die Frage, ob aus dem Ausfall der Stärke der WaR. auf den Krankheitszustand zu schließen ist, müssen wir auf Grund unseres Materiales verneinen. Wir sahen Fälle, bei denen die Reaktionen schwächer oder negativ wurden, ohne daß der Zustand des Kranken sich änderte, wo sogar Verschlimmerungen zu erkennen waren, und wiederum Fälle, wo die Reaktionen in derselben Stärke blieben und die Kranken leidliche Remissionen bekamen.

Nur in einem Fall sahen wir Beziehungen zwischen dem Ausfall der Remissionen und dem Krankheitszustande. In der Frage, ob zwischen den Treponemenbefunden und der Stärke der WaR. Beziehungen bestehen, kommen wir zu denselben Ergebnissen wie Valente auf Grund seiner Hirnpunktionen. Trotz Treponemenbefunden können die Reaktionen schwach ausfallen oder sogar fehlen.

Herr **Fritz Lesser**-Berlin. Der positive Liquorbefund in der Frühperiode entspricht der allgemeinen Spirochätenaussaat in alle Organe, einschließlich Zentralnervensystem; denn Organverimpfungen mit Gehirn fallen positiv aus. Der positive Liquor leitet sich von syphilitischen Zellinfiltraten her, und diese wiederum sind als Abwehrreaktion des Organismus auf den Spirochätenreiz aufzufassen. Mit diesen Abwehrerscheinungen steht in innigstem Zusammenhang die Organimmunität. Die rezidivierende Roseola tritt z. B. großfleckig und in arkadenförmiger Begrenzung auf, weil sie die von der ersten Roseola und daher auch von der Organimmunität verschont gebliebenen Hautstellen einnimmt. Die Rezidive werden immer diskreter, weil mit zunehmender Organimmunität die Ansiedlungsmöglichkeit den Spirochäten genommen wird. Ich vertrete daher die Ansicht, daß die Individuen, die eine Abwehrreaktion ihres von den Spirochäten befallenen Zentralnervensystems vermissen lassen und daher negativen Liquorbefund in der Frühperiode aufweisen, weit mehr Gefahr laufen, später Tabes und Paralyse zu bekommen. Je gründlicher die Spirochätenaussaat in der Frühperiode und je stärker die Abwehrerscheinungen des Organismus, um so intensiver die Organimmunität, um so eher eine baldige Ausheilung. Eine Lues mit reichlichen Hauterscheinungen wird auch reichlich Abwehrerscheinungen an den inneren Organen und im Zentralnervensystem aufweisen, starke Organimmunität bekommen und einerseits häufiger ausheilen, anderseits von den das Parenchym angreifenden Späterkrankungen (Tabes und Paralyse) verschont bleiben. Daher auch Tabes und Paralyse besonders bei Lues mit wenig Hautsymptomen in der Frühperiode und seltenes Auftreten der Tabes in Ländern, wo die Lues viel Hautveränderungen zeigt (Bosnien usw.). Auch in der Spätperiode kommen Verschleppungen von Spirochäten durch das Blut und dadurch neue Rezidive zustande. Beweis: Der regellose Wechsel von syphilitischen und gesunden Geburten bei infizierten Frauen, je nachdem während der Gravidität Spirochäten in die Placenta verschleppt werden oder nicht und 2. das plötzliche Auftreten syphilitischer Späterscheinungen an der Haut gleichzeitig an verschiedenen Körperstellen.

Schlußfolgerung: Ein positiver Liquor in der Frühperiode prädisponiert in keiner Weise für Tabes und Paralyse. Der Keim zur Tabes und Paralyse wird erst in der Spätperiode gelegt. Tabes und Paralyse sind quartärsyphilitische Erkrankungsformen. (Erscheint in extenso in der Med. Klinik.)

Herr **Frühwald**-Leipzig: Liquorveränderungen bei primärer Syphilis.

Von 19 Fällen seronegativer Primärsyphilis wiesen 4 pathologische Veränderungen auf; 2 hatten positive Phase I, 1 Pleocytose und Phase I, 1 bei Aus-



wertung schwach positiven Wassermann. Von 45 Fällen seropositiver Syphilis hatten 1 Pleocytose, 2 Phase I, 1 WaR. ++. Auffallend ist, zumal bei negativem Wassermann das Vorwiegen der Nonne-Apeltschen Reaktion gegenüber den anderen Reaktionen. Die Goldsolreaktion zeigte in 8 Fällen seronegativer Syphilis 1 mal „Spur“, 3 mal schwach positiven Ausfall. Von 15 seropositiven Fällen zeigten 3 „Spur“, 8 deutlich positiven Ausfall. Es ergibt sich also, daß bei primärer Syphilis die häufigste pathologische Liquorveränderung die Goldsolreaktion ist, der die Phase I an Häufigkeit folgt. Ähnliche Verhältnisse fanden sich bei den in der Literatur niedergelegten Liquoruntersuchungen im Primärstadium. Von 140 seronegativen Fällen hatten 3 Pleocytose, 8 Phase I, 1 Gesamteiweißvermehrung, 1 Pleocytose und Nonne, 2 positive WaR. Die Goldsolreaktion war von 24 Fällen 1 mal „Spur“, 3 mal deutlich positiv. Von 283 untersuchten seropositiven Fällen hatten 15 Pleocytose, 12 Nonne, 4 Gesamteiweißvermehrung, 12 Pleocytose + Nonne, 1 Pleocytose + WaR., 1 Nonne + WaR., 3 WaR. +. Die Goldsolreaktion fiel in 78 Untersuchungen 24 mal „Spur“, 15 mal deutlich positiv aus. Zusammenfassend kann gesagt werden: Schon im seronegativen Stadium finden sich in etwa 10% der Fälle Liquorveränderungen; diese bestehen in erster Linie in positiver Goldsolreaktion, demnächst in positiver Phase I. Im seropositiven Stadium nehmen die Liquorveränderungen an Häufigkeit zu; die beiden genannten Reaktionen behalten ihre Stellung, doch ergibt sich eine Verschiebung insofern, als die Pleocytose an Häufigkeit zunimmt und fast so oft vorkommt wie die Phase I. Die Liquorveränderungen werden wohl allgemein als Zeichen einer Entzündung der Meningen aufgefaßt. Es geht also aus den Untersuchungen hervor, daß die frühsyphilitische Meningitis bereits im seronegativen Primärstadium beginnt, und zwar mit Goldsolreaktion und Eiweißvermehrung; die Pleocytose folgt erst etwas später nach.

Herr **Nast**-Danzig. Die Tatsache der Liquorlues (des Meningorezidivs) sprach sehr dafür, daß das Schicksal des Luikers in ganz besonderem Maße in die Hand des ersten Therapeuten gegeben wurde. Wenn dies für die abortive Behandlung der Syphilis auch weiterhin gilt, so werden die Erfahrungen Nasts durch die Kyrleschen Statistiken in weitgehendem Maße gestützt in der Hinsicht, daß trotz ungenügender Behandlung mit steigenden Jahren nur ein bestimmter Prozentsatz liquorkrank befunden wird, während der andre Teil gesund bleibt. Nast glaubt, daß die Liquorlues der Frau im allgemeinen günstiger verläuft, und zwar nimmt er an, daß endokrine Vorgänge (Uterus) dabei eine große Rolle spielen. Er fragt bei Kyrle an, ob sein Material sich aus Männern und Frauen ziemlich gleichmäßig zusammensetzt.

Was die prognostische Seite der Beurteilung der Liquorlues anbelangt, so macht Nast darauf aufmerksam, daß die Mastixreaktion nach Jacobsthal-Kafka für pathologische Liquores, besonders in Hinsicht auf die endolumbale Behandlung, außerordentlich günstige Resultate zeigt, insofern als eine stark pathologische Mastixkurve oft schon nach einer endolumbalen Behandlung negativ wird, und daß bei solchen Fällen die übrigen Reaktionen nicht so rasch folgen. Tritt das Umgekehrte ein, daß unter der endolumbalen Behandlung die pathologische Mastixkurve persistiert, während die übrigen Reaktionen rasch negativ werden, so wird dieses Zeichen prognostisch ungünstig gedeutet („Kreuzungen“). Für die Differentialdiagnose zwischen Lues cerebri und Paralyse könnte die endolumbale Behandlung in Kombination mit der Mastixreaktion einen Weg zeigen, der diese Frage schneller klärt. Eine endolumbale Behandlung, die im allgemeinen dazu nötig ist, die zwei charakteristischen Kurven beim Patienten zu bekommen (bei Paralyse bleibt die charakteristische Paralysekurve bestehen,

während bei Lues cerebri sie sich nach der Lueskurve hin verändert, auch wenn sie vorher paralytischen Charakter hatte), dürfte auf den Verlauf der Paralyse wie der Lues cerebri keinen schädigenden Einfluß ausüben.

Herr **Antoni**-Hamburg. Die von Kolle in seiner Experimentaltherapie hervorgehobene starke Einwirkung der kolloidalen Quecksilberverbindungen hat sich mir in der Praxis bereits bewährt. Die von Bruck angegebene kombinierte Neosalvarsan-Novasuroltherapie ist der mit Silbersalvarsan weit überlegen. Während es bei schwerer Sekundärsyphilis nicht gelingt, mit 2,5 g Silbersalvarsan negativen Wassermann herbeizuführen, gelingt dies bei 8—10 einzeitig verabreichten Neosalvarsan-Novasurolinjektionen anstandslos mit Rezidivfreiheit von 3—5 Monaten Die Verträglichkeit des Präparates übertrifft meines Erachtens auch die des Silbersalvarsans.

Herr **Richter**-Hamburg. Es ist mir von Interesse gewesen, aus dem Vortrag von Herrn Kolle zu entnehmen, daß er selbst und das Speyerhaus das Hydrargyrum kolloidale als ein wirksames Luesmittel bezeichnet, und daß von seiner Seite und dem Speyerhaus Bemühungen vorliegen, Kombinationspräparate von Hydrargyrum kolloidale zu schaffen. Ich möchte dabei betonen, daß ich selbst seit 12 Jahren ein kolloidales Quecksilberpräparat zur Behandlung der Syphilis in die Praxis eingeführt habe, nämlich das Kontraluesin. Seine tierexperimentelle Auswertung am Institut für Infektionskrankheiten durch Herrn Geheimrat Löffler (bzw. Koch und Arnheim) ergaben das günstige Resultat, daß das Kontraluesin bei tierexperimenteller Syphilis sich als das beste Hg-Präparat erwies. Das Kontraluesin ist 10 proz. Gold-Hg; durch die Amalgamierung des Goldes sind dem Quecksilber die giftigen Eigenschaften genommen. Das kolloidale Hg muß natürlich in einem Medium verteilt sein. Dieses flüssige Medium stellte ich dar aus Chinin-Salicyl-Sozojodolverbindungen, weil ich fand, daß diese stark adsorptive Kräfte ausüben sowohl auf anorganische Substanzen wie auf organische. Diesen therapeutischen Vorteil habe ich verwertet und gleichzeitig die Tragfähigkeit und Schutzkolloidität der genannten Verbindungen als Grundlage des Präparates ausgewertet. Über die physiologische Wirkung bzw. klinische Wirkung des Präparates will ich mich selbst hier nicht aussprechen und dem Urteile bekannter Kliniker, welche noch zu Worte kommen, nicht vorgreifen.

Herr **Josef Schumacher**-Berlin. Bezüglich der Umwandlung des Neosalvarsans im Linserschen Gemisch bin ich zu ähnlichen Resultaten gekommen, jedoch mit anderer Methodik. Ferner sind die Umwandlung des Quecksilbers im Körper studiert und folgende Fragen beantwortet worden.

Wo wird das Hg im Körper chemisch gebunden?

Kommt dem Hg eine indirekte Wirkung zu und nur diese allein?

Besteht auch eine antiparasitäre Wirkung?

Sind die dazu erforderlichen Hg-Ionen im Blute vorhanden?

Warum entsteht bei Injektion von Hg-Salzen ein Infiltrat, und welches ist sein Zweck?

In Form welcher chemischen Verbindung kreist das Hg im Blute?

Welches sind die Eigenschaften dieser Verbindung und Beweis ihrer Bildung im Serum?

Warum muß eine Sterilisation des Körpers im Sinne des Salvarsans mit Quecksilberpräparaten scheitern?

Wie verhält sich das Kalomel im Organismus?

Da mir nur 5 Minuten Redezeit zur Verfügung stehen, ist mir die Beantwortung dieser Fragen hier unmöglich. Die Resultate werden in Berlin veröffentlicht.



Herr **Kyrle**-Wien: Über kombinierte Mirion-Salvarsantherapie.

Die Therapie ist für den Syphilidologen immer noch ein Schmerzenskind, das muß offen zugestanden werden. Neben einer großen Zahl von befriedigenden Resultaten gibt es bei jeder der geübten Methoden Mißerfolge genug, daran hat auch das Salvarsan trotz seiner hohen Wirksamkeit grundsätzlich nichts zu ändern vermocht. Bestrebungen, die Therapie zu verbessern, sind fortwährend im Gange, die hierbei eingeschlagenen Wege verschieden, je nach Auffassung des einzelnen und Ansehen der biologischen Zusammenhänge. Wenn ich die Wandlungen überblicke, die wir hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens an dem großen Material der Fingerschen Klinik im Verlaufe der letzten fünf Jahre durchgemacht haben, so kann ich etwa fünf Perioden unterscheiden: eine, wo wir viel Hg mit wenig Salvarsan, eine zweite, wo wir Hg mit viel Salvarsan, hohen Einzeldosen und Gesamtmengen in Anwendung gebracht hatten, eine dritte, wo Salvarsan allein, dann Silbersalvarsan allein verabreicht worden war, und endlich, wo wir Hg, Salvarsankuren mit Fiebertherapie kombiniert hatten. Überall sahen wir Gutes, nirgends völlig Befriedigendes, immer wieder sahen wir uns gezwungen, nach neuen Wegen zu suchen. Ein solcher bot sich nun vor etwa einem Jahre, als uns ein Chemiker, Dr. Benkö, ein Jodpräparat zur Prüfung übergab, das seiner ganzen Konstruktion nach etwas Neues darstellte und als Adjuvans zur Salvarsanbehandlung gedacht, deren Leistungsfähigkeit zu erhöhen bestimmt war. Planner und ich haben in einer vorläufigen Mitteilung in Gemeinschaft mit dem Wiener Pharmakologen Fröhlich über das Wesentliche berichtet, was wir bei Prüfung dieses Präparates, das unter dem Namen Mirion in den Handel gebracht ist, feststellen konnten. Ich will hier unter Hinweis auf diese Publikation auf Einzelheiten hinsichtlich pharmakologischer Stellung des Präparates, der Ergebnisse, die im Tierexperiment gewonnen wurden, und ähnliches mehr nicht näher eingehen, nur soviel sagen, daß es sich um eine organische Jodverbindung handelt, die etwa 2% molekulares Jod enthält und derart gebaut ist, daß ein primärer jodhaltiger Kern in ein Kolloid eingefügt wurde. — Das Präparat hat sich bei der klinischen Prüfung als ungiftig erwiesen, Erscheinungen von Jodismus wurden von uns so gut wie nie beobachtet; am zweckmäßigsten wird es verabreicht in Form der intramuskulären Injektion in der Durchschnittsdosis von 5 ccm jeden bis jeden zweiten Tag (demnach die minimale Einzeldosis von etwa 0,10 Jod!). Bei Gesamtmengen von 100 ccm und mehr sahen wir niemals irgendwelche bedrohlichen Vorkommnisse.

Als auffälligste Erscheinungen bezeichneten wir in unserer ersten Mitteilung zwei Beobachtungen: 1. Das häufige Vorkommen von Herxheimer-Reaktion im Anschluß an Mirion-Einspritzungen und 2. das vielfach ganz geänderte Verhalten der Wassermannschen Reaktion im Verlaufe der Behandlung. Bei sekundärer Lues sahen wir die WaR. einerseits außerordentlich hartnäckig; bis zum Negativwerden derselben müssen durchschnittlich viel höhere Gesamtmengen Salvarsan verabreicht werden als beispielsweise bei reinen Salvarsan- oder kombinierten Hg-Salvarsankuren. Wir sahen Sekundärfälle genug, die bei einer Gesamtmenge von 4 g und mehr Neosalvarsan noch positiv waren. Natürlich gibt es Ausnahmen, aber des Eindrucks kann man sich bei großen Reihenbeobachtungen nicht verschließen, daß das uns aus den sonstigen Beobachtungen bekannte Verhalten der WaR. gegenüber therapeutischen Maßnahmen im Sekundärstadium bei Verwendung von Mirion ein geändertes ist. Hierher gehört auch die gar nicht selten feststellbare Tatsache, daß positive Seroreaktionen, die unter Behandlung allmählich negativ geworden sind, nach neuerlicher Verabreichung von Mirion oder Mirion und Salvarsan plötzlich wieder in die positive Phase umschlagen, ferner daß negative Blutbefunde in der Latenz zu positiven provoziert werden



können. Gerade in diesem Provokationsvermögen scheint uns ein beachtenswerter Umstand zu liegen; worauf er beruht, ob es nach der Vorstellung Benkös das innerhalb der Krankheitsherde in Statu nascendi zur Wirkung kommende Jod ist, das auf die Spirochäten mobilisierenden und provozierenden Einfluß nimmt und damit indirekt das Verhalten der Serumreaktion bestimmt, oder ob das Kolloid hierfür verantwortlich zu machen ist, können wir dermalen nicht entscheiden; Mittel, die auf die Serumreaktion provozierenden Einfluß auszuüben vermögen, müssen wir von vornherein für besonders geartet betrachten, in praktischer Hinsicht deshalb willkommen, weil sie uns vor Täuschungen durch die vielfach nichtssagenden negativen Befunde zu bewahren und damit über den tatsächlichen Infektionszustand besseren Aufschluß zu bringen vermögen. Und von diesem Gesichtspunkte aus halten wir auch den früher erwähnten Umstand der schweren Beeinflußbarkeit der WaR. sekundär Syphilitischer bei kombinierten Mirion-Salvarsankuren, so paradox dies zunächst klingen mag, nicht für einen Minuspunkt, sondern für ein durchaus günstiges Moment. Schnell negativ werdende Seroreaktionen beweisen bekanntlich noch gar nichts für den weiteren günstigen Verlauf der Lues; das wissen wir von Hg-Kuren her, unter denen, wie auch Lesser jüngst wieder ausgeführt hat, die WaR. oft auffallend rasch negativ wird, ohne daß damit für Dauerheilung irgendwelche Garantien gegeben wären. Wir haben uns, durch die Erfahrung belehrt, ganz davon freigemacht, aus dem raschen Negativwerden der WaR. etwa irgendwie auf hohe Wirksamkeit der angewendeten Therapie oder besonders günstigen Verlauf des betreffenden Falles zu schließen. Im Gegenteil hartnäckiges Verhalten der Seroreaktion im Sekundärstadium, nur langsames Abklingen derselben unter Behandlung erscheint uns pro futuro günstiger; dabei ist ein Punkt nicht außer acht zu lassen: in solchen Fällen sieht man sich eben gezwungen, möglichst energisch zu behandeln, vor allem das Salvarsan in optimaler Weise zu verwenden.

Die Tatsache also, daß das Mirion allem Anschein nach ein unter Salvarsanbehandlung zu rasches Abklingen des Wassermanns verhindert, daß man relativ große Mengen Salvarsan verwenden muß, bis man zur negativen Phase kommt, halten wir für einen Gewinn, die Resultate der Dauerbeobachtung, über die ich noch berichten werde, bestärken uns in dieser Auffassung. Dabei ist durch die Steigerung der Gesamtmengen des Salvarsans unserer bisherigen Erfahrung nach keine Steigerung der Gefahr hinsichtlich Intoxikation bedingt; im Gegenteil, wir haben noch in keiner der fünf Behandlungsperioden, wie ich sie eingangs zitiert habe, so wenig Salvarsanschädigungen gesehen, als seitdem wir kombinierte Mirion-Salvarsankuren mit maximalen Gesamtmengen des letzteren durchführen. Allerdings wählen wir die Einzeldosis des Neosalvarsans durchwegs gering, in der Regel nicht über 0,30, injizieren aber 4—5 mal hintereinander jeden zweiten Tag, nach einer wöchentlichen Pause in derselben Weise fortfahrend. Wir glauben, daß die Gefahr der Salvarsanintoxikation (Erythem, Dermatitis) bei Benützung des Mirions trotz der hohen Salvarsandosen wesentlich geringer ist als beispielsweise bei Hg-Kombinationskuren mit wenig Salvarsan. Worin dies gelegen ist, kann ich nicht entscheiden, insbesondere nicht, ob jene antagonistische Wirkung, die zwischen Jod und Arsen bestehen soll, hierbei eine Rolle spielt. Wie die Dinge auch sein mögen, die Tatsache, daß wir bei intensivster Salvarsanverwendung kaum nennenswerte Intoxikationserscheinungen gesehen haben, spricht unseres Erachtens für die vertretene Auffassung.

Was nun die therapeutischen Erfolge anlangt, so muß zunächst festgestellt werden, daß jeder, der vom Mirion allein etwa verblüffende symptomatische



Effekte erwartet, Enttäuschungen erleben wird. Daß syphilitische Krankheitsprodukte unter Einwirkung des Benköschen Präparates Rückbildung erfahren, ist selbstverständlich, aber das Tempo ist langsam, mit Hg und vor allem mit Salvarsan geht es viel rascher. Einige Fälle mit hypertrophischen Papeln konnten wir durch Mirion allein (etwa 20 Injektionen) symptomfrei machen. In der symptomatischen Hochwertigkeit, etwa als Konkurrent des Salvarsans, darf man also von vornherein nicht das Wesen dieses eigenartigen Mittels erblicken; in der Kombination mit Salvarsan, das Hg ersetzend, liegt seine Aufgabe. Und das, was wir damit bei unseren Kranken erreicht haben, stellt uns weitgehend zufrieden, die Erfolge scheinen uns bessere zu sein als die mit den früher von uns geübten Methoden erzielten. Ich will dafür nur einige statistische Zahlen bringen:

Unter 283 Sekundärsyphilitischen gelang es uns nur bei 11 nicht im Verlauf der ersten Kur die WaR. auf Minus zu bringen, 29 haben die Kur frühzeitig unterbrochen, sie scheiden demnach für die Beurteilung aus. Von 25 liquorpositiven Sekundärfällen war in 3 Fällen am Ende der ersten Kur der Liquor unverändert positiv geblieben, alle übrigen Fälle waren saniert oder zum mindesten weitgehend gebessert. Klinische Rezidive sahen wir einmal (schankriforme Papel bei einer Kranken, die im ganzen wenig intensiv mit Neosalvarsan [3 g] behandelt worden war); mit serologischen Rückfällen stellten sich nach drei Monaten vier Kranke ein, nach einem Monat drei; Meningorezidive sahen wir zweimal, beide Kranke wenig intensiv behandelt — eine davon ist die Kranke mit der obenerwähnten schankriformen Papel. Latentluische behandelten wir im ganzen 255, davon waren 11 im WaR. unbeeinflußt geblieben. Latente Luesfälle mit positivem Liquor stellten wir 68 zu dieser kombinierten Behandlung ein, davon waren 22 negativ geworden, 35 weitgehend gebessert, 2 unbeeinflußt geblieben, 9 entzogen sich der Behandlung. Von 26 Tabesfällen sahen wir 13 mal weitgehende Liquorbesserungen, von 8 Fällen mit cerebrospinaler Lues 6 mal.

Diese Zahlen sagen ja natürlich nicht allzuviel, immerhin aber doch das eine, daß man mit dieser Methode, die bei höchster Entfaltung des Salvarsans für den Kranken nach unserer Auffassung die geringsten Gefahren mit sich bringt, Resultate erzielen kann, die den auf anderen Wegen erreichten zum mindestens ebenbürtig sind. Ein letztes Wort wird diesbezüglich erst gesprochen werden können, wenn noch reichere Erfahrungen gesammelt sind, immerhin aber glauben wir heute schon sagen zu dürfen, daß uns durch das Benkösche Präparat ein neuer, wenn auch noch geheimnisvoller Weg in der Syphilistherapie eröffnet ist, der unsere volle Beachtung verdient.

Herr **A. Fuchs**-Wien. Die Bedeutung der Liquoruntersuchung wird jetzt wohl von den meisten Ärzten anerkannt. Vor allem erhellt sie aus den nicht seltenen Fällen, wo bei negativem Blutbefund nur durch die Liquoruntersuchung die Lues als ätiologischer Faktor einer bestehenden Erkrankung nachgewiesen wird. Ich konnte 10 Fälle dieser Art untersuchen.

Die Bedeutung eines positiven Liquorbefundes wird teilweise noch sehr verschieden beurteilt und vielfach als harmlos hingestellt. Nur genaue Untersuchungen, die sich über Jahrzehnte hinaus erstrecken, können hier Aufklärung bringen.

Von diesem Gesichtspunkt aus habe ich auf Anregung von Prof. Kyrle hin zuerst mit Dr. L. Stross und dann mit Dr. J. Urbanek die Luetiker, die auf der Klinik von Hofrat Finger lumbalpunktiert worden sind, genau untersucht und bin zu folgenden Resultaten gekommen, die aus den unten stehenden Tabellen ersichtlich sind.



Positive Liquores 226.

		M.	W.	Summe	Summe
Frisch	pos. Aug. Bfd.	7	25	32	98
	neg. Aug. Bfd.	25	41	66	
Alt	pos. Aug. Bfd.	45	23	68	128
	neg. Aug. Bfd.	24	30	60	

Verteilung der Augensymptome.

	Frisch		Alt	
	Männer	Weiber	Männer	Weiber
Papillitis ohne Sehstörung	**1**	**7**+5	1	—
Papillitis mit Sehstörung	—	1+**2**	1	—
Neuroretinitis	1	**1**	**2**	—
Abblassen der Papille	**1**	—	—	**1**
Postneuritische Atrophie	—	1	—	**1**
Genuine Atrophie	—	—	**8**+2	2
Chorioiditis	—	2	**2**+3	—
Iritis	1	1	2	2
Parese des Facialis	1	2	1	—
Parese von Augenmuskeln	3	4	3	2
Ophthalmoplegia interna	—	1	—	—
Anisokorie	2	5	24	13
Absolute Pupillenstarre	—	1	**4**+3	**2**+2
Reflektorische Pupillenstarre	—	—	**11**+7	**6**+4
Träge Lichtreaktion	—	—	**8**+3	1
Akk. Schwäche	—	—	**1**	—
Miosis	—	—	**4**+2	2
Ungleiche Lidspalte	—	—	1	—
Zentrales Skotom	—	—	1	—

Die halbfetten Zahlen bedeuten die beiderseitigen Fälle.

Negative Liquores 46.

		M.	W.	Summe	Summe
Frisch	pos. Aug. Bfd.	1	1	2	21
	neg. Aug. Bfd.	9	10	19	
Alt	pos. Aug. Bfd.	2	2	4	25
	neg. Aug. Bfd.	11	10	21	

Besonders auffallend in unseren Fällen von positivem Liquor ist die Häufigkeit der Augenmuskellähmungen und der Papillitiden ohne Sehstörung. Erstere galten früher im frischen Stadium der Lues für selten. Wir fanden sie unter 119 Luetikern 7 mal und nur bei positivem Liquor. Die Papillitis ohne Sehstörung, nach Igersheimer „Papillitis meningealis“ genannt, fanden wir in 13 Fällen der positiven Liquores. Es handelt sich um Schwellungszustände des Sehnervkörpers, die manchmal so bedeutend werden, daß das Bild der Stauungspapille entsteht. Der Visus ist dabei normal, das Gesichtsfeld nur unbedeutend verändert

und die Patienten wissen nichts von einer Augenerkrankung. Wie Sie sehen, kommt diese Erkrankung häufig doppelseitig vor, betrifft zumeist Frauen und ist beinahe ausschließlich nur bei frischen Fällen beobachtet worden. Bei einem Fall, der in der Rubrik „alte Lues" steht, wußte Patient nichts von seiner Lues, und das Alter der Erkrankung konnte nicht festgestellt werden. Nach Igersheimer stellt man sich diese Papillitiden ohne Leitungsstörung als verursacht durch einen Herd vor, der in den Opticusscheiden sitzend ein kollaterales Ödem des Sehnervenkopfes erzeugt, und von dem aus die Entzündung entlang den Zentralgefäßen, ohne die Nervensubstanz zu schädigen, bis auf die Papille sich fortsetzt und dort die so häufig beobachtete Einscheidung der Gefäße erzeugt. Anatomische Untersuchungen von frischen Fällen von Papillitis meningealis sind bis jetzt noch nicht angestellt worden. In einem abgelaufenen Fall konnte ich gar keine Veränderungen in den Meningen des Opticus feststellen; wohl aber waren Lymphocyteninfiltrationen und Gliazellenwucherungen in den retro-bulbären Teilen des Sehnerven und zwar in der Nervensubstanz selbst vorhanden.

Diese meningealen Papillitiden gehen entweder spurlos vorüber, oder sie hinterlassen eine gewisse zarte Blässe und Verschleierung des Sehnerven. Irgendeinen Grund anzunehmen, daß diese frühzeitige Entzündung des Sehnerven mit einer später in Erscheinung tretenden genuinen Sehnervenatrophie zusammenhänge, haben wir nicht. Schon die verschiedene Häufigkeit der beiden Erkrankungen spricht dagegen. Weitere Beobachtungen der Kranken werden diese erst entscheiden können.

Wenn auch diese Opticuserkrankungen, die unbemerkt von dem Patienten verlaufen, für diesen momentan schließlich belanglos sind, so sind sie es doch nicht für den behandelnden Arzt. Die Lues hat sich manifestiert, aus einem Fall von Lues latens ist ein Fall von Lues manifesta geworden. Es liegt da der Fall vielleicht ähnlich wie bei den Pupillenphänomenen, die für den Patienten unwichtig, für den Arzt von großer Bedeutung sind, nur daß wir bei den Papillitiden die Bedeutung noch nicht kennen.

Bei den Fällen von alter Lues stehen die Pupillensymptome im Vordergrund. Eine richtige Vorstellung über die Häufigkeit der Pupillensymptome bei alter Lues kann man aber durch diese Zusammenstellung nicht erhalten, weil auf der Klinik von Hofrat Finger auch eine Reihe von Tabesfällen behandelt wurden, die auch zu unserer Untersuchung herangezogen wurden und die Anzahl der Patienten mit Pupillenerscheinungen entsprechend vermehren.

Die Untersuchung an Prostituierten ergab, daß von 30 Fällen mit alter Lues mit positivem Liquor 12 Fälle Pupillensymptome zeigten.

Bei frischer Lues, gemeint sind da Fälle die nicht älter als 2 Jahre sind, finden wir 7 mal Anisokorie, einmal absolute Pupillenstarre. Die Ungleichheit der Pupillen war in mehreren Fällen sehr frühzeitig aufgetreten.

Bei negativem Liquor waren die positiven Augenbefunde selten. Unter 21 frischen Fällen hatte ein Mann Iritis, eine Frau eine leichte Anisokorie. Unter den 25 alten Fällen befand sich eine Frau mit Abducensparese und eine Frau mit Thrombose der Zentralvenen. Zwei Männer hatten Anisokorie und reflektorische Pupillenstarre, einer von diesen hatte eine genuine Atrophie und Tabes.

Wir sind über das Auftreten und Schwinden, sowie über die prognostische Bedeutung der Pupillensymptome noch nicht im klaren. Nur die Dermatologen können da Aufklärung bringen, indem sie die Luespatienten, die ja immer wieder noch nach Jahren zu ihnen kommen, einer genauen Augenspiegeluntersuchung unterziehen lassen. Diese Untersuchungen an den Augen werden aber, besonders gilt dies von der ophthalmologischen Untersuchung, die Einsicht der Krankheitserscheinungen und das Wirken der Therapie erst vervollständigen.



Herr **Robert Brand**-Wien: Die Goldsolreaktion.

Ich erlaube mir kurz zu berichten, zu welchen Erfahrungen und Auffassungen wir an der Klinik Finger in Wien bezüglich der Goldsolreaktion gekommen sind. Da das Wesentliche bereits von Kyrle, Mras und mir in zwei Arbeiten mitgeteilt ist, möchte ich mich auf das beschränken, was dort weniger deutlich ausgeführt, noch strittig oder erst später von uns beobachtet ist. Wir übersehen rund 4000 Reaktionen, die meisten doppelt angesetzt, und zwar nicht nur von Lues, sondern darunter auch etwa 300 von den verschiedensten Erkrankungen mit Beteiligung des Zentralnervensystems, namentlich viele Infektionskrankheiten. Die Lösungen, die wir benützen, sind nach dem von Schaffer modifizierten Eickeschen Verfahren d. i. der Reduktion durch Traubenzucker unter Neutralisation des $AuCl_2$ durch K_2CO_3 hergestellt. Das Wesentliche der Schafferschen Modifikation liegt in der variablen Temperatur, bei der die Lösung hergestellt wird. Man macht einen Vorversuch mit 100 ccm H_2O und bleibt so niedrig in der Temperatur, daß die Reduktion nicht so lange auf sich warten läßt. Bei noch niedrigerer Temperatur dauert die Reduktion zu lang, und es treten hellrote, unempfindliche Lösungen auf, wenn es überhaupt dazu kommt. Bei höherer Temperatur, namentlich beim Kochen, entstehen leicht blaue Lösungen. Als ungefähre Temperatur hat sich 85° bewährt. Gute Materialien vorausgesetzt, sind Mißerfolge sehr selten; wenn das $AuCl_2$ aber nicht chemisch rein ist, gelingt oft trotz größter Plage nur gelegentlich eine unter vielen Lösungen oder die Lösungen sind zwar für das Auge einwandfrei, aber völlig unempfindlich. Wir haben uns die Lösungen teilweise selbst hergestellt. Gewöhnlich wird sie uns vom Apothekenlaboratorium des Allgemeinen Krankenhauses (Provisor Koch) geliefert.

Da die Goldsolreaktion sich noch nicht allgemein durchgesetzt hat, sei mir gestattet, die Gründe darzulegen, warum wir sie dauernd anstellen. Denn man hört oft den Einwand, daß die ganze Liquordiagnostik einen im Verhältnis zum praktischen Wert unverhältnismäßigen Aufwand bedeutet, daß eine Vermehrung der Reaktionen, wenn nicht etwas prinzipiell Neues dabei in Betracht käme, sich schon gar nicht lohne. Wenn die Goldsolreaktion auch gar nichts anderes anzeigen würde als die Globulinreaktionen, wäre ihre Neueinführung dadurch gerechtfertigt, daß durch eine weitere Reaktion, die zudem quantitativ exakt ist, die Sicherheit des Resultats erhöht wird, und das ist bei einer Liquoruntersuchung, die nicht wie eine Blutuntersuchung beliebig oft wiederholt werden kann, schon von Bedeutung. Aber die Goldsolreaktion hat noch einen höheren Wert. Es handelt sich hier wirklich um eine Reaktion für sich, nicht um eine Eiweißreaktion, wie wir ja schon ausgeführt haben.

In der Beurteilung mancher isolierter Goldsolreaktion sind wir freilich inzwischen strenger geworden. Die vor unseren Arbeiten vorliegenden Literaturangaben lassen dem Maximum der Ausfällung einen gewissen Spielraum, und da konnte ein technischer Fehler, eine Verunreinigung des Liquors und der Eprouvetten schon einmal eine Zufallskurve ergeben. Wir haben aber erfahren und bestehen bei der Anstellung der Reaktion darauf, daß die stärkste Fällung bei Lues immer im vierten Röhrchen, d. i. bei einer Verdünnung von $^1/_{80}$ liegt und daß die Kurve wohl nicht immer gleich steil, aber immer allmählich, ohne Sprünge diesen Punkt erreicht, der sich beim Auftragen der Kurve auf ein negatives Koordinatensystem als der tiefste darstellt, und daß sie ebenso wieder ansteigt. Das Gleichmaß kann nur durch technische Fehler gestört sein. Eine Verschiebung des Maximums anerkennen wir nur, wenn die Kurve gleichmäßig ist und die Reaktion, mehrmals angestellt, die gleichen Resultate gibt. Das ist eben ein großer Vorteil der Goldsolreaktion, daß einem, wenn man entsprechende Erfahrung hat, nicht technische Fehler ein Resultat vortäuschen können. Die Form der Kurve zeigt dies



sofort an. Diese Form der Kurve ist auch bei der maximalsten Ausfällung unmittelbar nach dem Zusetzen des Goldsols ausgedrückt. Später verwischt sie sich dadurch, daß auch die Nachbarröhrchen das nicht mehr überschreitbare Maximum erreichen.

Andererseits hat sich aber gezeigt, daß die Übergänge gegen die Norm fließend sind und daß jeder Liquor die luische Kurve mit einem Maximum im vierten Röhrchen und einem gleichmäßigen Verlauf in nuce gibt. Auf Ausfälle bis violett legen wir daher bei normal empfindlichem Goldsol keinen Wert. Um so verläßlicher erscheinen uns aber jetzt die Diskrepanzen, die sich noch weiter ergeben. Eine gewisse Übereinstimmung besteht ja auch zwischen Globulin und Wassermannreaktion, weil beiden die gleiche Krankheit zugrunde liegt, aber die Fälle, bei denen die Übereinstimmung sicher fehlt, sind beweisend. Ebenso ist es bei der Goldsolreaktion. Auf das Fehlen der Goldsolreaktion bei vorhandener Globulinreaktion möchten wir dabei weniger Gewicht legen, weil die Goldsolreaktion ja durch ein Schutzkolloid vereitelt sein kann. Aber wenn ein Fall bei gänzlich negativem Ausfall von drei Globulinreaktionen (Pandy, Nonne-Apelt, Weichbrodt [Sublimat]) komplett positive Goldsolreaktion zeigt, scheint uns eine nähere Verwandtschaft schwer anzunehmen. Wir haben in der letzten Zeit erst wieder einen Fall zu sehen bekommen, der jahrelang bei Liquor-WaR., die zwischen +++ und ++ schwankte, negative Eiweißwerte zeigte und bei der letzten Untersuchung neben +++ WaR. auch +++ Goldsol und negative Globuline ergab.

Eine quantitative Übereinstimmung ist aber, auch von diesen extremen Fällen abgesehen, nur ungefähr ausgedrückt und zeigt immerwährende Abweichungen. Vielleicht ist dieses ständige Differieren noch beweisender. Schwieriger ist das Verhältnis zur WaR. zu deuten. In den ersten Stadien der Erkrankung ist wohl eine Differenz häufiger, die WaR. erreicht später ihre Höhe, verschwindet manchmal unter der Therapie früher, und das ist von Bedeutung für den klinischen Wert der Goldsolreaktion. Aber eine gemeinsame Grundlage läßt sich deshalb hier schwer ablehnen, weil in den späteren Stadien die quantitative Übereinstimmung doch sehr weitgehend ist. Einzelne Differenzen stören die Überlegung nicht. Für WaR., Sachs-Georgi und Meinicke-Reaktion wird doch jetzt auch ein inniger Zusammenhang angenommen und trotzdem stellen sich Differenzen nicht gerade so dar, daß die eine Reaktion empfindlicher ist, sondern es kann die eine Reaktion komplett, die andere negativ sein, und zwar auch bei Wiederholungen. So ist die Goldsolreaktion bei Sklerosen häufig früher positiv als die WaR., die Meinicke-Reaktion aber, wenigstens nach unseren Erfahrungen, meistens später. Trotzdem gibt es mit den gleichen Reagentien Fälle, bei denen z. B. die Meinicke-Reaktion weit überwiegt. Epstein und Paul führen das auf die verschiedene NaCl-Konzentration zurück, mit der in Wa.- und Meinicke-Reaktion gearbeitet wird. Für die Sachs-Georgi-Reaktion ist diese Erklärung unbrauchbar, wohl aber für gewisse Differenzen zwischen Goldsol- und WaR. im Liquor. Übrigens ist der Mechanismus der Goldsolreaktion so offenkundig der gleiche wie bei der Meinicke-Reaktion, daß hier die Brücke zu WaR. führt, namentlich seitdem Epstein und Paul, Scheer, Niederhof unabhängig voneinander nachgewiesen haben, daß die Extraktlipoide die Flockung ausmachen, also ebenso wie bei der Goldsolreaktion die disperse Phase des Reagens.

Aber wie immer die Erklärung lautet: der klinische Wert ist weniger durch die Übereinstimmung mit der WaR. als durch die Differenz gegeben. Das Liquorproblem liegt trotz aller Arbeiten noch so im dunklen, daß wir jetzt vielfach nichts anderes tun können als beobachten und, auch wo kein Weg noch sichtbar ist, möglichst viel Tatsachen feststellen, die für die künftige Erkenntnis vielleicht von verschiedenen Seiten Angriffspunkte geben.



Wenn wir z. B. folgende beiden Fälle gegenüberstellen:

20 Jahre alte Pat. mit hypertrophischen Papeln mit Serum-WaR. +++, Liquor-WaR. ++, Globuline +, 16 Lymphocyten, Goldsol negativ. Ende der Kur: Serum-WaR. negativ, Liquor-WaR. +, Globulin negativ, Lymphocyten 4, Goldsol negativ;

23 Jahre alte Pat. mit dem gleichen klinischen Befund. Serum-WaR. +++, Liquor-WaR. ++, Globuline +++, 45 Lymphocyten, Goldsol +++. Nach der Kur: Serum-WaR. negativ, Liquor gänzlich negativ, Goldsol +++, so wissen wir vorläufig keineswegs, was das bedeutet, aber es ist sicher ein wesentlicher Unterschied im Prozeß und somit haben wir hiermit wesentliches Material für die künftige Forschung.

Eine Erkenntnis ist uns bereits erwachsen: Löwy, Mras und ich konnten nachweisen, daß die Goldsolreaktion wohl nicht im strengsten Sinn für die Krankheit, aber für den Prozeß spezifisch ist. Wir glauben einen Zusammenhang zwischen der Form der Goldsolkurve einerseits, den klinischen Erscheinungen und dem histologischen Befund andererseits gefunden zu haben. Die Lues erscheint uns als Hauptvertreter der an den Gefäßen lokalisierten Prozesse, zu denen der ebenfalls die luische Kurve ergebende Exanthematicus gehört. So konnten wir die schon von Lange angegebene Trennung der luischen und meningitischen Kurve schärfer formulieren und auf prinzipielle Unterschiede zurückführen. Es gelang uns aus der großen Menge von Luesfällen einen einzigen als echte luische Meningitis hervorzuheben, und dieser hatte auch meningitische Erscheinungen.

Das sind freilich Ergebnisse, die nur wissenschaftlich, bei Massenuntersuchungen und auch vielleicht nur in ferner Zukunft in Betracht kommen.

Aber auch für den einzelnen Patienten ist die Anstellung der Reaktion nicht gleichgültig. Wir haben bereits betont, daß wir in der Persistenz der Goldsolreaktion gegenüber der Behandlung ein ungünstiges prognostisches Zeichen erblicken, und da wir gelegentlich finden, daß alle Reaktionen bis auf Goldsol weitgehend sich bessern oder schwinden und später der Liquor wieder ansteigt, ist die Goldsolreaktion in diesen Fällen das einzige Zeichen mali ominis, das uns zur Weiterbehandlung drängt. Wenn jeder Fall ohne Rücksicht auf seinen Liquorbefund intensiv intermittierend mit kombinierter Kur (hohe Neosalvarsangesamtmenge und Fiebertherapie) behandelt würde, könnte man ja, auch wenn man überzeugt ist, daß das Liquorproblem der Angelpunkt der Luesfrage ist, im einzelnen Fall etwa auf die Punktion verzichten, weil auf diese Weise das Mögliche, das eine Steigerung nicht mehr zuläßt, geschieht.

Da aber dieser Vorsatz im allgemeinen undurchführbar ist, brauchen wir für uns und für den Patienten ein Zeichen, das uns angibt: in diesem Falle muß weiter behandelt werden.

Ich führe zum Schluß einen Fall an, in dem die Goldsolreaktion eine handgreifliche praktische Bedeutung hatte.

Eine Pat. wird mit hypertrophischen Papeln aufgenommen. Serum-WaR. +++, Liquor-WaR. negativ, Globuline + (+), Lymphocyten 18, Goldsol ++ (+) Ende der Kur (3,75 Silbersalvarsan): Serum-WaR. negativ, Liquor-WaR. negativ, Globuline negativ, Lymphocyten 10 (also fast negativ), Goldsol + (+). Nach drei Monaten: Serum-WaR. +, Liquor-WaR. negativ, Globuline +, Lymphocyten 11, Goldsol +++. Pat. erscheint nicht zur Behandlung. Nach weiteren drei Monaten: Serum-WaR. +++, Liquor-WaR. negativ, Globuline +, Lymphocyten 46, Goldsol +++. Neuritis optica sin. Unter neuerlicher Kur wird der Liquor negativ.

Wenn die Goldsolreaktion nicht am Ende der Kur als einzige Reaktion mittelstark geblieben wäre, hätten wir nicht drei Monate später punktiert, und so wäre



uns der neuerliche Anstieg entgangen. Daß die Patientin zur Behandlung nicht erschien, ändert das Problem nicht. Die Neuritis optica wäre durch die Behandlung vermeidbar gewesen. Die Behandlung war also nur durch die Goldsolkurve indiziert, da 3,75 Silbersalvarsan ja in der ersten Zeit der Silbersalvarsanerfahrungen als ausreichend erscheinen mußte.

Ich resümiere: Die von C. Lange angegebene Goldsolreaktion ist eine theoretisch und praktisch bedeutungsvolle Reaktion, deren Anstellung wir für notwendig halten. Wenn unter vielen hunderten Fällen auch nur einmal ein Patient vor schweren Ausfallserscheinungen bewahrt bleibt, hat sich die Mühe gelohnt.

Herr **Erich Hoffmann**-Bonn weist darauf hin, daß die Polymorphie der Erscheinungen auch bei den einem Exanthem von manchen Autoren verglichenen Liquorsymptomen sich zeigt; dies erscheint nicht verwunderlich, weil ja auch an dem einfachen Gewebe der Kaninchencornea eine außerordentliche Vielgestaltigkeit bis zum tuberkuloiden Tumor bekannt ist.

Die Abortivbehandlung der Syphilis krankt jetzt an dem zu schnellen Wechsel der Salvarsanpräparate, was sich auch in der Statistik von Rost zeigt. Eine maximale Kur genügt bei Lues I seronegativa gewöhnlich; Herr Edmund Hofmann wird das an unserm Material näher begründen. Bei Lues II seropositiva sind 2 Kuren nötig, um Fehlschläge besser zu verhüten (beide möglichst maximal, s. meine Therapie 3. Aufl.). Nach diesem Zweikurensystem ist es nicht mehr ein sehr großer Unterschied, ob ich nach dem chronisch-intermittierenden Prinzip noch weiter behandle oder nur bei irgendwelchem verdächtigen Symptom oder einem wirklichen Krankheitszeichen, als welches auch eine Liquorveränderung und jede noch so kurze positive WaR. gilt. Das Zweikurensystem verhütet wohl weitgehend Nervenlues. Hohe Salvarsandosen von Anfang an sind wesentlich für die Frühheilung.

Herr **E. Röper**-Hamburg. Der Praktiker, der sich unter allen Umständen auf eine ambulante durchführbare Behandlungsmethode einstellen muß, und dem das diagnostische Leitseil der Lumbalpunktion nur selten zu Gebote steht, tut gut bei Metalues sowohl wie bei Lues cerebrospinalis mit wöchentlich 2—3 kleinen Dosen von Neosalvarsan, beginnend mit 0,05 steigend bis 0,3, 2—3 Monate zu behandeln. Röper sah besonders bei sehr elenden Patienten recht günstige Resultate. Ein tabischer Kellner mit Incontinentia urinae nahm 18 Pfund zu, ist seit 2 Jahren wieder Herr seiner Blasentätigkeit und kann wieder seinem Beruf nachgehen. Untersucht man Frauen mit unklaren nervösen Beschwerden systematisch im Dunkelzimmer, so findet man bei dem hiesigen Material überraschend häufig Pupillenveränderung auf dem Boden einer Lueslatenz, die nie behandelt wurde. Solche Fälle nicht zu behandeln scheint Vortragendem grundfalsch. Günstiges sah Röper vom Richterschen Kontraluesin in Fällen von Spätlues. Die Schmerzen nach der Injektion ließen sich dadurch mildern, daß Luft nachgespritzt wurde. Röper kombinierte 5—6 Spritzen Kontraluesin mit 18—20 Spritzen Neosalvarsan in kleiner Dosis.

Herr **A. Jakob**-Hamburg teilt einen nach mehreren Richtungen hin bemerkenswerten Fall von früh auftretender Lues cerebrospinalis mit: Der 29jährige Kranke infizierte sich syphilitisch im Mai 1920. Ohne Blutuntersuchung sofortige Behandlung mit 3 Salvarsaninjektionen. 20. VI. 1920 Beginn der nervösen Erscheinungen mit heftigen Kopfschmerzen, Genickstarre und Doppelbildern. Krankenhausaufnahme wegen fieberhafter Meningitis, Blut-Wa. ?, Liquor: Druck :60 mm Wasser, sehr starke Lymphocytose 1000/3. Phase I +++, WaR. +++.



Nach kräftiger Neosalvarsanbehandlung Rückgang der Erscheinung und Entlassung aus dem Krankenhaus am 19. VIII. 1920. Am 18. X. 1920 Wiederaufnahme wegen epileptischer Anfälle mit darauffolgendem Schwindel und Kopfschmerzen. Der gleiche Liquorbefund, nur Pleccytose zurückgegangen auf 44/3, kräftige antisyphilitische Behandlung und Entlassung aus dem Krankenhause am 13. XI. 1920. Am 28. II. 1921 Aufnahme in Friedrichsberg wegen Schwindelerscheinungen, Kopfschmerzen und Gehstörungen. Blut-Wa. negativ, Liquor: 218/3 Zellen, Phase I ++, Weichbrodt ++, WaR. von 0,2—1,0 +++, Goldsol- und Mastix mehr im Sinne einer Lues cerebri. Unter schweren bulbären Erscheinungen Exitus am 30. III. 1921. Anatomisch eine eigenartige gummöse Meningoencephalitis, vornehmlich an der Basis der Medulla oblongata lokalisiert, mit miliaren Gummen und mehr diffusen Entzündungen in der Medulla oblongata und im Mittelhirn. Dazu eine diffuse akute Meningitis rein pialer Beschränkung über der Gehirnkonvexität, eine ganz zarte, diffuse Capillarinfiltration der Hirnrinde mit Lymphocyten und Plasmazellen und zweifellos bestehenden Parenchymveränderungen in der Großhirnrinde (ges. Befund: Meningoencephalitis syphilitica mit paralyseähnlichen Veränderungen in der Großhirnrinde). Im Dunkelfelde keine Spirochäten, auf Schnittpräparaten noch nicht genügend untersucht. Es wird auf die Gefahr unzulänglicher Abortivbehandlung ohne genaue Kontrolle von Blut und Liquor hingewiesen und auf das Versagen der antisyphilitischen Therapie in derartigen Fällen. Vortr. verweist auf die Analogien dieses Falles mit den Entstehungsbedingungen der Paralyse und auf seine diesbezüglichen früheren Ausführungen (Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u Psychiatr. **52**. 1919 und Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 437; Med. Klin. 1920, Nr. 44).

Herr **Stümpke**-Hannover. Ich habe in den Jahren 1917 und 1918 einen großen Teil unseres klinischen Luesmaterials lumbalpunktiert und seinerzeit in der Dermatologischen Wochenschrift (**69**. 1919) darüber berichtet. Es wurden damals von mir untersucht 101 Frauen und 32 Männer, der Zahlenunterschied der Geschlechter war bedingt durch die kriegerischen Verhältnisse, die eine geringere Belegung mit Männern mit sich brachte. Im ganzen wurden 158 Lumbalpunktionen ausgeführt.

Die Fälle, die zur Untersuchung kamen, waren in der Hauptsache Lues II und Lues seropcsitiva, unbehandelt und behandelt, zum Teil wiederholt punktiert; nur wenige Fälle von Lues I, etwa 10 Fälle von Nervenlues, 5 Fälle von Lues III und 5 Fälle von Lues congenitalis.

Das Endergebnis unserer damaligen Untersuchungen war:

1. daß die Liquorbefunde bei frischer, infektiöser Syphilis und bei Lues seropositiva annähernd die gleichen waren, ebenso bei Männern und Frauen nur in ganz geringem Grade verschieden:

25,6% und 27,0% bei Frauen;
27,7% bei Männern, und

2. daß sich bei den Untersuchungen der Eindruck ergab, daß der Liquor der Fälle von Lues seropositiva wesentlich schlechter durch die Therapie zu beeinflussen ist, als bei den frischen, infektiösen Fällen des ersten Jahres.

Die Beobachtungen älterer Autoren ergaben zum Teil mehr positive Befunde, wobei ja selbstverständlich die Größe des Materials eine wichtige Rolle spielt, so Altmann und Dreyfuss in 86% ihrer Fälle, Wile und Stokes in 63%, Fraenkel in 30% und Gutmann in 28%. Die der beiden letztgenannten Autoren decken sich ungefähr mit den meinigen. Rost - Freiburg hatte noch weniger positive Resultate.



Von Wichtigkeit ist ja natürlich auch die Art der angewandten Methodik, die manche Differenz in dem Befunde erklären kann: Wir prüften den Liquor auf Wassermann in den üblichen Auswertungen von 0,1—1,0, stellten den Leukocytengehalt fest, beobachteten die Druckverhältnisse und stellten auch die üblichen chemischen Reaktionen an (Nonne-Apelt, Pandy, Nissl).

Meine verhältnismäßig selten positiven Zellenbefunde sind gelegentlich aufgefallen, doch kann hier ein Fehler in der Technik nicht gut vorliegen: denn bei Neurorezidiven und einwandsfreien Fällen von Lues cerebri, überhaupt bei Lues des zentralen Nervensystems, hatten wir damals sowohl, wie vor allem auch bei späteren Untersuchungsreihen zum Teil ganz außerordentliche hohe Werte, durchaus den Erfahrungen anderer Autoren entsprechend.

Auch nach 1918, in den letzten beiden Jahren, haben wir einen großen Teil unseres Luesmaterials weiter lumbalpunktiert und fortlaufend untersucht. Eine genaue Zusammenstellung dieser Fälle ist nicht erfolgt, doch kann ich schon jetzt mitteilen, daß unsere gesamtpositiven Befunde noch unter unserer seinerzeit berechneten und publizierten Zahl liegen, das gilt auch für die Zellenbefunde. Ob das Überwiegen weiblicher Patienten dabei eine Rolle spielt, ist nicht mit Sicherheit zu sagen, zumal wir bei unserer ersten Untersuchungsserie diesen Eindruck nicht ohne weiteres gewinnen konnten.

Wichtig ist, daß auch unsere Untersuchungen der letzten Jahre den gleichen Eindruck wie früher ergaben, daß die positiven Liquorbefunde der frischen, infektiösen Fälle — die größere Mehrzahl der weiterhin Untersuchten — genau wie vordem wesentlich schneller auf das Normalmaß zurückgeführt werden konnten als die positiven Befunde bei älterer Lues. Ganz besonders hartnäckig erwiesen sich bezüglich der Rückbildung des Liquorbefundes die Fälle von eigentlicher Nervenlues, bei denen trotz intensiver Behandlung — bis zu 8 g Salvarsan — gelegentlich ein Normalwerden des Liquors nicht erzielt werden konnte. Wir werden über diese Befunde später noch berichten.

Herr **Kyrle**-Wien: **Schlußwort.**

Herr Buschke hat von dem günstigen Syphilisverlauf bei Kranken berichtet, die während der Behandlung eine Salvarsandermatitis überstanden haben; diese Beobachtungen Buschkes finden wir an dem Material der Fingerschen Klinik durchaus bestätigt; wir haben im Laufe der letzten Jahre eine ganze Reihe von Salvarsandermatitiden mit langdauerndem Fieberverlauf gesehen und hierbei durchwegs den Eindruck gewonnen, daß diese für den Kranken zunächst böse Komplikation in der weiteren Auswirkung zum besten Enderfolg führt. Über Jahre hinausreichende Beobachtungen zeigten bei diesen Kranken dauernd negative Seroreaktion und freien Liquor. Wir kennen auch einen Fall von Reinfektion nach überstandener Dermatitis. Auf welchen Faktor diese günstige Beeinflussung des Ablaufs der Erkrankung zu beziehen ist, läßt sich nicht sicher entscheiden, insbesondere nicht, ob die Dermatitis hierbei die Hauptrolle spielt oder ob nicht etwa nur der langdauernde Fieberzustand als Ausdruck einer tiefgreifenden biologischen Umwälzung im Organismus das Maßgebende darstellt. Für letztere Auffassung scheint der Um-



stand zu sprechen, daß man gleich günstige Effekte bei Kranken sehen kann, die während einer Kur aus irgendwelchen Gründen längere Zeit hoch fiebern, ohne daß an der Haut Entzündungserscheinungen gewesen wären. Über derartige Beobachtungen verfügen wir in größerer Zahl und sie waren ja auch mitbestimmend, daß wir an der Fingerschen Klinik seit Jahren der Fiebertherapie bei Syphilis unser besonderes Augenmerk zugewendet haben und die Vaccine- und Proteinkörpertherapie als Adjuvans zur spezifischen im reichen Maße üben. Die Wirkung protrahierter Fieberzustände ist immer wieder erstaunlich; ganz geringe spezifische Behandlung, von langdauernden hohen Temperaturen gefolgt, sehen wir oft beste Dauerresultate bringen; wir meinen, daß der Fiebertherapie bei Syphilis große Bedeutung zukommt, sie verdient höchste Beachtung von seiten der Syphilidologen.

Herr Ullmann hat angefragt, wie man sich in der Praxis hinsichtlich des Zeitpunktes, zu dem die Liquorkontrolle durchgefürht werden soll, zu verhalten hat? Unseren diesbezüglichen Standpunkt möchte ich kurz folgendermaßen präzisieren: Zu punktieren ist jeder Latentluische, auch wenn er seit Jahren negative Seroreaktion hat und frei von irgendwelchen nervösen Stigmata ist. Bestehen nervöse Krankheitssymptome, gleichgültig in welchem Ausmaße, so wird die Lumbalpunktion für die richtige Einschätzung derselben wertvollen Aufschluß bringen. Im ersten Jahre der Syphilisinfektion ist die Liquoruntersuchung nicht unbedingt nötig, in dieser Periode kann von ihr abgesehen werden. Weder mit den positiven noch negativen Befunden läßt sich zu dieser Zeit, insbesondere in prognostischer Hinsicht, allzu viel anfangen, davon wurde ja im Referat ausführlich gesprochen. Energische Behandlung muß hier an und für sich stattfinden, zunächst ohne besondere Rücksicht auf den Liquor. Ähnliches gilt auch noch für das zweite Krankheitsjahr, wenigstens für den ersten Teil desselben. Lues, die über 2 Jahre alt ist, soll punktiert werden, hier befinden wir uns einerseits schon in der Zeit, wo das Hervorkommen von Liquorveränderungen selten wird, die bestehenden hingegen schon vielfach den Charakter von fixen Läsionen aufweisen, aber in der Regel doch noch therapeutisch zu beeinflussen sind. Wartet man mit der Punktion längere Zeit zu, etwa über das 3. Jahr hinaus bis in das 4., und deckt dann erst einen positiven Liquor auf, so wird die Chance, hier befriedigende therapeutische Effekte zu erreichen, schon sehr gering und damit verliert die Punktion den Wert, der ihr als prophylaktische Methode hinsichtlich möglichst rechtzeitigen Erkennens der Anfänge von syphilogenen Nervenerkrankungen zugedacht ist. Ravaut empfiehlt bekanntlich das 4. Jahr zur Punktion. Aus den angeführten Gründen halte ich diesen Termin für zu spät gewählt; vielleicht sind die therapeutischen Resultate Ravauts, der durchweg endolumbal



behandelt, deshalb auch zu dieser Zeit noch befriedigend, das kann ich nicht entscheiden; für die bei uns zu Lande geübte intravenöse Salvarsanbehandlung kann ich aus reicher Erfahrung sagen, daß man um das 4. Jahr positiven Liquor trotz noch so intensiver und langdauernder Therapie vielfach nicht mehr zu sanieren in der Lage ist. Als Regel für die Praxis wäre jedenfalls zu fordern, daß ein Sekundärsyphilitischer am Ende der systematischen Behandlung der Liquorkontrolle unterzogen wird. Natürlich läßt sich mit einem Schema, wie ich es hier in kurzen Umrissen aufgestellt habe, nicht in allen Fällen auskommen, das versteht sich von selbst — aber für viele wird es genügen und Ersprießliches zu leisten vermögen.

Die Frage Herrn Lessers, ob positiver Liquor im Sekundärstadium unter allen Umständen ein übles Prognostikum für die Zukunft darstellt, wurde von mir eigentlich schon im Referate beantwortet. Ein sicherer Entscheid hierüber wird erst nach jahrelanger Beobachtung möglich werden. Daß der Liquor erst sehr spät positiv werden kann, daß mithin die Grundlagen für die Metalues erst mehrere Jahre post infectionem gelegt werden, halte ich für die größte Ausnahme. Ich selbst kenne keinen Fall. Daß es in Fällen so gehen kann, wie Herr Frühwald dies mitgeteilt hat, ist klar, daß demnach ein Fall, der im Sekundärstadium liquorpositiv war (Meningo-Neurorezidive) und negativ geworden ist, später doch metaluische Symptome mit positivem Liquor aufweist. Ganz ähnliches habe ich zu beobachten Gelegenheit gehabt. Schwer zu entscheiden ist bei solchen Kranken in der Regel nur, wann der Liquor wieder positiv geworden ist, ob tatsächlich ein jahrelanges negatives Intervall bestanden hat, oder ob nicht schon sehr bald, nachdem unter der Behandlung die negative Phase erreicht worden war, das Umschlagen nach Plus erfolgt ist. Meiner Erfahrung nach spricht ein durch mehrere Jahre negativ gebliebener Liquor (auch Goldsol negativ!) mit großer Wahrscheinlichkeit für das endgültige Erloschensein der meningealen Infektion.

Herrn Nast kann ich antworten, daß das Material, an dem unsere Liquorstudien gemacht werden konnten, ein gemischtes, aus Männern und Frauen bestehendes gewesen ist.

Über die endolumbale Behandlung, auf die Herr Gennerich zu sprechen kam, weiß ich keinen Bescheid zu geben. Wir haben sie an der Klinik, wie im Referat schon betont, nicht geübt; wir halten sie für keine Methode, die selbst, wenn sie wesentlich leistungsfähiger wäre als die anderen, jenen Eingang in die Praxis finden könnte, der notwendig wäre, um damit der Zahl nach nennenswerte Erfolge zu erreichen. Die endolumbale Behandlung wird stets ein Verfahren bleiben, das an wenigen Spezialinstituten und von einer geringen Zahl besonders ausgebildeter Fachärzte geübt werden kann. Unserer Meinung nach



ist die Aufgabe jeder weiteren klinischen Arbeit aber darin gelegen, die allgemein gangbaren therapeutischen Wege auszubauen und jene Mittel zu finden, die bei leichter Anwendung noch bessere therapeutische Erfolge zu bringen vermögen.

Herr **Kafka**-Hamburg: **Schlußwort.**

Verschiedene Bemerkungen der Herren Diskussionsredner haben mir gezeigt, wie notwendig es ist, immer wieder auf eine genauere Analyse des Liquorbefundes hinzuweisen. Vor allem war es der Satz von Herrn Lesser, daß der positive Liquor im Frühstadium der Lues nicht für Paralyse und Tabes spricht, sondern ein Zeichen für Erwerbung der Organimmunität ist. Ein „positiver Liquor" kann nun vieles sein und bedeuten. Es kommt darauf an, ob er plötzlich oder schleichend auftritt, worauf schon Herr Kyrle hingewiesen hat, ferner wie die quantitativen Verhältnisse, schließlich wie die qualitativen Charakteristika und Korrelationen der Liquorveränderungen sind. Ein Liquor aus dem seronegativen Primärstadium, bei dem eine positive Hämolysinreaktion das einzige pathologische Symptom ist, sagt etwas ganz anderes, als ein gewöhnlicher pathologischer Liquorbefund mit Pleocytose und positiver Phase I; überwiegen die entzündlichen Reaktionen bei weitem, liegen besonders charakterisierte Eiweißkörper vor, so sind solche Befunde in ihrer Eigenheit zu bewerten. Außerdem wissen wir noch gar nicht, welche Reaktionen reine Abwehr bedeuten, welche Zeichen eines spezifischen Prozesses sind, aber wir bekommen jetzt durch genaue Analyse eines mit einer genügenden Anzahl von Reaktionen erhobenen Liquorbefundes schon Anhaltspunkte dafür. Auf diese Umstände, auf diese neuen Ziele, aus den Liquorbefunden nicht nur diagnostische, sondern auch prognostische und pathogenetische Hilfen zu gewinnen, habe ich in meinem Referate besonders hingewiesen. Daß auch ein genaueres Eingehen auf die Technik nicht zwecklos war, haben mir die Bemerkungen der Herren Zieler und Frühwald gezeigt. Herr Zieler hat gefunden, daß in pathologischen Fällen schon Sp. Opal. bei Phase I zu verwerten ist, Herr Frühwald sah Phase I früher als Pleocytose auftreten. Da die Meinungen der Autoren über die Grenzen zwischen normalen und pathologischen Zellbefund verschieden sind, liegt hier vielleicht kein wesentlicher Unterschied vor gegenüber den Ergebnissen der Untersucher, für die Zellvermehrung das erste Anzeichen eines pathologischen Liquors ist. Eine weitere Verfeinerung unserer Technik wird es hoffentlich bald möglich machen, eine pathologische Sp. Opalescenz bei Phase I von einer normalen zu unterscheiden; denn es ist sehr wichtig, auch hier die Grenzen normal-pathologisch festzulegen, um pathologische Befunde möglichst frühzeitig zu erkennen.



Zweite Sitzung.

Dienstag,

den 17. Mai 1921 vormittags 9 Uhr, im Universitätsgebäude.

Referate über **„Die Behandlung der Haut- und Geschlechtskrankheiten mit Organismuswaschungen u. parenteraler Einführung unspezifischer Stoffe“.**

7. Herr **Weichardt**-Erlangen:

Hochansehnliche Versammlung!

Sie geben mir als Theoretiker Gelegenheit, einige Gesichtspunkte über unspezifische therapeutische Maßnahmen zu entwickeln. Mit dem Ausdrucke des Dankes muß ich allerdings die Befürchtung verknüpfen, daß ich Ihre Erwartungen nicht voll erfüllen werde. Gerade auf diesem Gebiete ist die theoretische Erforschung der mannigfachen Erscheinungen noch ganz in den Anfängen, im Gegensatz zu den schon recht erheblichen praktischen Erfahrungen.

In der kurzen mir zur Verfügung stehenden Zeit muß ich mich auf die Gebiete beschränken, auf denen ich selbst durch experimentelles Studium Erfahrung besitze.

Die unspezifische Therapie, die als Proteinkörpertherapie durch parenterale Einverleibung der verschiedensten Eiweißarten in der letzten Zeit besonderes Interesse gefunden hat, ist zweifellos ein innerlich zusammenhängendes Gebiet. Gelingt es doch mit den verschiedensten unspezifischen therapeutischen Bestrebungen gleiche oder zum mindesten sehr ähnliche Erfolge zu erzielen.

Um in eine für uns anfänglich schwer zu überblickende Materie sinngemäß Ordnung zu bringen ist zunächst eine gewisse Einstellung auf das Wesentliche unbedingtes Erfordernis. Das bewahrt uns vor vagen Begriffsbestimmungen und vor einer unzweckmäßig disponierten experimentellen Erforschung eines zusammenhängenden Gebietes.

Bei der Mannigfaltigkeit der Symptome und der Mannigfaltigkeit der unspezifischen therapeutischen Bestrebungen kann es nicht wundernehmen, daß lange Zeit ein jeder die Wirkung der unspezifischen Therapie von einzelnen Erscheinungen, die ihm, seiner Forschungsrichtung gemäß, gerade am nächsten lagen und auffielen, zu erklären und abhängig zu machen suchte. Der eine machte sie abhängig von dem Fieber, von der Entzündung, andere von der Bildung bestimmter Antikörper, andere sahen in der Leukocytose das ausschlaggebende Moment usf. Das war zweifellos ein prinzipieller Fehler und für die sachgemäße Erforschung ein wesentliches Hindernis. Der Überblick über das ganze Gebiet ging verloren.



Ein Symptom oder auch ein bestimmter Symptomkomplex kann nicht zur Grundlage einheitlicher Beurteilung eines derartig innerlich zusammenhängenden, äußerlich so verschiedenartig erscheinenden Gebietes dienen, wie es die unspezifische Therapie ist.

Eine einheitliche Beurteilung wird nur erreicht, wenn wir ein allgemeines Prinzip in den Vordergrund der Betrachtung stellen, das alle in Frage kommenden Symptome einheitlich zusammenfaßt. Als solches hat sich die Betrachtung unter dem Gesichtswinkel der Leistungssteigerung außerordentlich bewährt.

Das Ziel dieser Forschung ist also, die einzelnen Symptome, welche wir bei wirksamer unspezifischer Therapie sehen, als Ausdruck der Steigerung von einzelnen Leistungen messend zu verfolgen und sie in ihrer Gesamtheit zu bewerten. Daraus ergibt sich, daß es eigentlich so viele Maßmethoden, als Organe und Organleistungen vorhanden sind, gibt. Keine ist nach meinen Erfahrungen als Maßmethode, besonders für sich allein, befriedigend, so die Leukocytose, die Antikörpersteigerung, die Messung von Stoffwechselvorgängen u. a. m. Suchen nach neuen, möglichst exakten und leicht auszuführenden ist berechtigt. Im normalen unvorbehandelten Organismus können die einzelnen Leistungssteigerungen auf unspezifische Therapie minimale sein, der Gesamteffekt dagegen immerhin recht beträchtlich.

Viel auffallender sind die Erscheinungen, wenn wir einen überempfindlichen oder teilweise immunisierten Körper, wie es ja der kranke Organismus gewöhnlich ist, mit unspezifischen Mitteln behandeln oder wenn wir ein überempfindliches Organ oder Organsystem vor uns haben. Hier treten vor allen Dingen häufig lokale Leistungssteigerungen der Abwehrvorgänge überraschend in Erscheinung. Ich machte darauf aufmerksam, daß das uns nicht dazu verleiten soll, in jedem Fall in den lokalen Prozessen die Hauptursache der Abwehreinrichtung zu sehen, wir würden sonst wieder in den alten Fehler verfallen, die unspezifische Therapie aus einzelnen Symptomen heraus zu beurteilen.

Gerade den Bedürfnissen der Praxis kommt die ausgesprochene Einstellung der allerverschiedensten Beeinflussungsmöglichkeiten auf die Leistungssteigerung m. E. am besten entgegen. In den allermeisten Fällen wird es sich um gesteigerte Abwehr infektiöser Prozesse, um Anregung von Stoffwechselvorgängen usw. handeln. Natürlich ist es auch theoretisch denkbar, daß eine Leistungssteigerung der Funktion hemmender Nerven sich in einer Leistungsminderung eines Organes auswirkt, oder daß therapeutisch eine Leistungsminderung gewünscht wird. Wegen verhältnismäßig seltener Ausnahmen das praktisch bewährte Prinzip fallen zu lassen, halte ich jedoch für unzweckmäßig. Gewiß ist die restlose Erforschung naturwissenschaftlichen Geschehens das endliche



Ziel, das wir im Auge behalten müssen; wir müssen aber ebenso ein ökono mischen Haushalten mit den verhältnismäßig geringen, unserer theoretischen Forschung zur Verfügung stehenden Mitteln im Auge behalten.

Bezeichnungen wie „Umstimmung“ oder Reaktionsänderung durch unspezifische Therapie halte ich in manchen Fällen für bedenklich, wenn nämlich die experimentell noch gar nicht genügend begründete Annahme damit zum Ausdruck kommen soll, als wenn die Organe neue Eigenschaften und Funktionsmöglichkeiten gewönnen, die sie vorher nicht besaßen. Bisher gelang es stets nachzuweisen, daß es sich bei wirksamer unspezifischer Therapie um eine Steigerung bereits vorhandener Funktionen handelt, so werden z. B. bei spezifisch immunisierten Tieren durch unspezifische Maßnahmen die spezifischen Abwehrkräfte gesteigert.

Wir sehen also, daß es zum mindesten praktisch ist, wenn wir zunächst die verschiedenen Organfunktionen bei unspezifischer therapeutischer Beeinflussung des Gesamtorganismus messend verfolgen und dabei besonders berücksichtigen, inwieweit die jeweils angewendete unspezifische Therapie im Sinne einer Leistungssteigerung gewirkt hat. Wir stellen also bewußt die Frage nach dem Wirkungsmechanismus zurück und das Moment der ihm folgenden Reaktionen in den Vordergrund. Unser Kausalitätsbedürfnis wird freilich dann erst befriedigt, wenn wir restlos beides beherrschen. Zugleich wird dann erst unser therapeutisches Handeln nach bestimmten Regeln einzurichten sein.

Beim Studium des Wirkungsmechanismus müssen wir selbstverständlich analysieren. Wir müssen z. B. bei injizierten Eiweißen womöglich wirksame Spaltprodukte zu isolieren und chemisch zu charakterisieren bestrebt sein. Unsere Forschungen gewinnen an Exaktheit, je mehr das gelingt. Ferner pflegen Versuche an isolierten Organen, zumal von Kaltblütern, eindeutiger und exakter zu sein. Immerhin ist es gerade im Hinblick auf einige neuere Arbeiten dieses Gebietes nicht unnütz, wieder einmal zu betonen, daß wir dann bestenfalls Partialvorgänge, eine Abstraktion aus dem komplexen Geschehen der Wirklichkeit, vor uns haben, und daß derjenige Forscher, der lediglich gelernt hat, bestimmte Versuche an isolierten Organen auszuführen, die absolute Exaktheit ebensowenig für sich in Anspruch nehmen darf wie derjenige, welcher auf diese Analyse verzichten zu können glaubt.

Wir werden also vielfach der bekannten Methoden und Vorstellungen der Immunitätsforschung, die besonders gezwungen, ist mit chemisch nicht definierbaren Gemischen und am Gesamtorganismus zu arbeiten, nicht entraten können.

Jedenfalls tut man gut, die Erscheinungen, welche am ganzen Körper zu beobachten sind, zunächst getrennt von den an einzelnen Organen und mit einzelnen Spaltprodukten erzielten zu registrieren.



Am ganzen Körper kann man folgendes zeigen: Höhermolekulare, schwer dialysable Abbauprodukte des Eiweißes allein, wenn man sie in größeren Mengen kleinen Tieren subcutan einverleibt, können auf diese in mannigfacher Hinsicht lähmend wirken: Die Atmung wird verlangsamt, die Temperatur erniedrigt, der Stoffwechsel herabgedrückt. Nach der Erholung sind die Organleistungen nach einer je nach der Dosis variierenden Latenzzeit erhöht; welche Maßmethoden man auch als Kriterien verwenden mag, immer zeigte sich bei richtiger Dosierung diese Erscheinung an den verschiedensten Organen. Ebenso wirkende Substanzen finden sich in den adialysablen Bestandteilen z. B. der Muskelpreßsäfte. Das Studium dieser Wirkung wird allerdings durch die große Labilität dieser Stoffe sehr erschwert, miteinander vergleichbar sind nur frisch aus genuinem Eiweiß z. B. durch Elektrolyse hergestellte oder aus den Organen gewonnene Produkte. In geringen Mengen wirken höhermolekulare Eiweißspaltprodukte, kleinen Versuchstieren subcutan in der richtigen Dosierung injiziert, sofort leistungssteigernd auf alle Organe, die man zur Messung heranzieht. Diese leistungssteigernde Eigenschaft ist an besondere Labilität der Spaltprodukte nicht geknüpft.

Bei richtiger Versuchsanordnung kann man an kleinen Tieren zeigen, daß nach wiederholter Injektion der verschiedensten chemischen Substanzen in kleinen Dosen, so daß eine spezifische Wirkung möglichst ausgeschaltet wird, die gleichen Symptome zu erzielen sind wie nach Injektion von frisch hergestellten höhermolekularen Eiweißspaltprodukten. Die Temperatur geht herab, die Atmung wird verlangsamt, der Stoffwechsel herabgesetzt, die Tiere werden soporös. Diese Wirkung kann verhindert werden, z. B. durch vorherige Injektion der Tiere mit Eiweiß. Nach einer gewissen Latenzzeit sind die vorher mit Eiweiß injizierten Tiere weniger empfindlich gegen wiederholte Injektion verschiedener chemisch definierbarer Substanzen. Die Temperatur geht bei wiederholter Injektion nicht herab, wie bei den vorher nicht behandelten Kontrolltieren. Umgekehrt können Versuchstiere durch vorherige Chemikalieninjektionen gegen spätere Einspritzungen höhermolekularer Eiweißspaltprodukte widerstandsfähiger gemacht werden. Zu derartigen Versuchen eignen sich, wie ich zeigen konnte, außer Eiweißspaltprodukten wirksames kolloidales Palladium oder Blausäure, Methylenblau u. a. m.

Ich nahm schon vor langer Zeit an, daß der Stoffwechsel durch derartige wiederholte Injektionen in Pausen so beeinflußt wird, daß wirksame Spaltprodukte im Körper entstehen, wie man sie einesteils im Reagensglase durch vorsichtige Aufspaltung von Eiweiß erhalten kann, wie sie andernteils auch aus Muskelpreßsäften und anderen Organen als nicht dialysierende Abbauprodukte zu erhalten sind.

In der letzten Zeit hat Hermann Freund bei Blutplättchenzerfall



entstehende Gifte nach einigen gebräuchlichen pharmakologischen Methoden untersucht. Besondere Fortschritte verspricht die in letzter Zeit vor allem gepflegte Methode, den Synergismus oder Antagonismus mit bekannten Giftwirkungen oder Produkten innerer Sekretion wie Adrenalin zu studieren. Es handelt sich ja bei unseren Komplexen zunächst um chemisch nicht definierbare Produkte, die aus der organischen Substanz des Körpers, z. B. schon bei der Blutgerinnung entstehen. Allerdings geht es, wie Rothlin nachgewiesen hat, nicht an, die Wirkung dieser Serumsubstanzen einfach als „adrenalinähnlich" zu bezeichnen. Differenzen in der Wirkung sind bei genauen Untersuchungen festzustellen. Wie bereits betont, kann man nicht ohne weiteres die Kriterien, welche am Gesamtorganismus mit derartig labilen physikalisch und chemisch wirkenden Komplexen gewonnen sind, und die am isolierten Organ erzielten gleich setzen. Nur vorsichtige Schlüsse sind erlaubt.

Freund unterscheidet Frühgifte und Spätgifte, die ersteren sind sehr labil, letztere ebenfalls recht labil. Die Wirkungen dieser letzteren können mutatis mutandis in eine gewisse Parallele mit den oben beschriebenen aus Muskelpreßsäften und durch Elektrolyse von Eiweiß gewonnenen Spaltprodukten gesetzt werden. Die funktionsverbessernde Wirkung von Albumosen und Peptonen auf das isolierte Herz konnten unabhängig voneinander Popielski beim Warmblüter und ich beim Kaltblüter feststellen. Die gleiche Wirkung konnte Loewi mit der Ringerlösung, die als Speiseflüssigkeit normaler Froschherzen verwendet wurde, erzielen. Nach Clark wirken die alkohollöslichen Substanzen ebenso. Diese im Körper entstehenden wirksamen Spaltprodukte sind für uns von höchstem Interesse. Sie scheinen nach Dale und Bayliss am Orte der Entstehung durch Erweiterung der Capillaren die Durchblutung zu vermehren. Henderson und Loewi wiesen das für die Speicheldrüse nach.

In Deutschland hat vor allem Ernst Weber durch genaue plethysmographische Messungen diese Blutverschiebungen untersucht, die bei der Tätigkeit der Organe, vor allem der Muskeln stattfinden, und hat diese Gefäßreaktionen, die bei der Ermüdung auftreten, zu einer objektiven, durch Suggestion nicht beeinflußbaren Ermüdungsmaßmethode ausgebaut.

Weitere eingehende Untersuchungen chemischer und physikalischer Art sind zu bindenden Schlüssen notwendig.

Die Bemühungen, einzelne Spaltprodukte des Eiweißes, die bei der Proteinkörpertherapie, anaphylaktischen und anaphylaktoiden Prozessen entstehen müssen, zu isolieren und chemisch zu identifizieren, sind zweifellos ein wesentlicher Fortschritt dieser Forschung. Es sei auf die Studien von Barger und Dale über das Imidazolyläthylamin u. a. m. hingewiesen.



Immerhin habe ich auf Grund meiner zahlreichen Tierversuche den höhermolekularen, nicht oder schwer dialysablen frisch hergestellten Eiweißspaltprodukten stets eine Sonderstellung zugewiesen.

Nur bei ihnen fand ich schon in meinen allerersten Studien z. B. die „reinen" Symptome, wie sie auch das hochgradig ermüdete Tier darbietet.

Ich glaube nicht, daß mit weniger hochmolekularen Spaltprodukten dieser Symptomkomplex voll zu erzielen sein wird. Das kann an zwei Ursachen liegen: 1. An der physikalischen Beschaffenheit der höhermolekularen adialysablen oder schwer dialysablen Eiweißabbauprodukte. 2. An der Vielheit der Gruppen, welche zur „reinen" biologischen Wirkung nötig sind.

In der letzten Zeit sind die physikalischen Betrachtungsweisen mit Recht in den Vordergrund gerückt worden. Man hat sogar eine einheitliche Basis für das ganze äußerlich so differente, aber innerlich doch zusammenhängende Gebiet unspezifischer Therapie durch das Hervorkehren rein physikalischer Betrachtungsweisen schaffen wollen.

So wichtig eine weitere experimentelle Verfolgung auch der physikalischen Seite dieser Vorgänge ist, so möchte ich doch wiederum glauben, daß man nicht in den gleichen Fehler verfallen sollte, der früher in bezug auf die Symptome begangen wurde. Wie es verfehlt war, von einem Symptom aus das Gebiet der unspezifischen Therapie beurteilen zu wollen, so dürfte die alleinige Annahme physikalischer Zustandsänderungen dem tatsächlichen Geschehen nicht entsprechen. Es ist übrigens charakteristisch, daß die Untersucher, denen offensichtlich Vorbildung und auch Zeit zu gründlichen experimentellen Studien nach dieser Richtung fehlt, meist zu derartigen Verallgemeinerungen neigen, während andere Untersucher, die durch mühsame experimentelle Forschungen unsere Erkenntnis bereichern, sich davor hüten.

Recht beliebt ist es z. B. in der medizinischen Literatur geworden, alles auf die sog. Fermentanregung zu schieben. Prüft man die experimentellen Unterlagen nach, auf denen derartige Anschauungen beruhen, so findet man, daß oft nicht einmal der reine Chemismus der Vorgänge mit der bei so überaus empfindlichen Reaktionen unbedingt nötigen Kritik behandelt worden ist, geschweige denn die physikalisch-chemischen Bedingungen, die für derartige Untersuchungen besonders wichtig sind. Anregung fermentativer Prozesse wurde in einwandsfreier Weise von Euler, Neuberg, Martin Jakoby u. a. festgestellt.

Auf die rein chemische Seite kolloid-chemischer Vorgänge hat in letzter Zeit Sörensen wieder besonders hingewiesen.

Hans Sachs hat die Fällbarkeit der verschiedenen Eiweißkomponenten, vor allem des Plasmas, durch chemische und physikalische Einflüsse untersucht. Die günstige Wirkung der Proteinkörpertherapie ist



nach Hans Sachs so zu erklären, daß der Organismus bereits durch die physikalische Strukturstörung, die für ihn ein Defekt bedeutet, zu einer Ersatzleistung angeregt wird, um den ursprünglich normalen Zustand wieder herzustellen. Für den Erfolg oder Mißerfolg ist bis zu einem gewissen Grade die Kolloidstabilität der Körpersäfte von Bedeutung.

Diese Stabilitätsversuche stehen augenblicklich in dem Vordergrunde des Interesses. Außer diesen Fällungsvorgängen sind zweifellos noch andere physikalische Prozesse von ausschlaggebender Bedeutung, die wie alle diese Geschehnisse mehr oder weniger eng miteinander verknüpft sind. So werden Änderungen der Oberflächenaktivität zweifellos eine Rolle spielen. Ferner osmotische Vorgänge, die sich geltend machen müssen, wenn kolloidale Komplexe in niedermolekulare Spaltstücke abgebaut werden. Auf die Wichtigkeit dieser beiden Erscheinungen für immun-biologische Prozesse habe ich auf Grund von Versuchen schon vor Jahren hingewiesen. Später haben Ascoli und andere diese Gesichtspunkte mittels anderer Apparatur bestätigt. Nur wenn experimentelle Unterlagen vorliegen, hat es Wert, auf diesem Gebiete Erörterungen über die Möglichkeiten des Geschehens anzustellen. Diese Unterlagen zu gewinnen, ist allerdings nicht immer leicht.

Besonders interessant ist es, sekundär im Körper entstehende, vorläufig noch nicht chemisch definierbare Spaltprodukte quantitativ darauf zu untersuchen, inwieweit sie dem Körper besonders angepaßte Infektionserreger, z. B. Streptokokken, in ihrem Wachstum zu beeinflussen vermögen.

So konnte ich zeigen, daß unter den natürlichen Verhältnissen angepaßten Bedingungen, z. B. Zustandsänderungen durch Milchsäureeinwirkung und nachheriger Neutralisation, Vorgängen, wie sie bei hochgradiger Ermüdung statthaben, leicht Spaltprodukte entstehen, welche das Streptokokkenwachstum stark fördern.

Die Eigenschaft, welche der Körper erworben hat, bei parenteralem Auftreten derartiger Spaltprodukte sofort mit erhöhter Abwehrbereitschaft nach den verschiedensten Richtungen zu reagieren, erscheint also zweckmäßig, es werden die entstandenen Gefahrenmomente vom Organismus, wenn er noch reaktionsfähig ist, möglichst rasch ausgeschaltet, dadurch, daß alle möglichen Abwehrprozesse mobilisiert werden. Wir können diese Eigenschaft des Organismus therapeutisch verwerten, indem wir künstlich Eiweiß oder Eiweißspaltprodukte einführen und so die Abwehreinrichtungen anregen. Wir können aber auch diese Abwehreinrichtungen anregen, indem wir diese Spaltprodukte im Organismus durch Zuführung der verschiedensten Energiearten entstehen lassen und so die natürlichen Vorgänge nachahmen.

Als mir nach dem Kriege die amerikanische Literatur teilweise zugängig wurde, habe ich dort erschienene Arbeiten von meinen Erfahrungen aus betrachtet.



Zunächst scheint mir, daß man mit der Bezeichnung „Vitamine der Bakterien“ etwas weniger freigebig sein sollte als die amerikanischen Autoren im allgemeinen. So hat Kligler wäßrige Auszüge der verschiedensten Organe auf ihren „Vitamingehalt“ für Kokken untersucht. Ich habe diesen Ausdruck absichtlich vermieden, legt er doch meist das Denken nach einer ganz bestimmten, einseitigen Richtung fest und umgibt noch dazu die Vorgänge mit einem gewissen Schleier des Geheimnisvollen.

Gerade durch unsere Versuche, die Organe an „Wuchsstoffen“ für die Parasiten anzureichern, und zwar durch Eingriffe, die physiologischen und pathologischen Vorgängen nahe stehen, wurden wir darauf hingewiesen, diesen Begriff zu zergliedern. Solche Versuche sind m. W. noch nicht ausgeführt worden.

Den Ausdruck „Wuchsstoffe“ habe ich absichtlich im weitesten Sinne gebraucht. Ich meine damit nicht hypothetische von Bakterien produzierte Substanzen mit sog. „Vitamineigenschaften“, sondern wachstumsfördernde Stoffe, die wir aus dem Körper unter den verschiedensten Bedingungen gewannen.

Sieht man sich die das Parasitenwachstum fördernde Kraft der aus dem Tierkörper gewonnenen Extrakte nach der quantitativen Seite an, so ist bei den amerikanischen Autoren, die mit den Extrakten aus Organen frisch getöteter Tiere arbeiteten, zwar meist im Text von einer Wirkung in erstaunlich geringen Mengen die Rede, wie sie ja die „Ergänzungsstoffe“ auf dem Ernährungsgebiete charakterisiert. In der Tat aber werden recht beträchtliche Mengen zugesetzt, und es ist eine deutliche Abhängigkeit der Bakterienzahl von der zugesetzten Extraktmenge festzustellen.

Wir machten schon seit langem alkoholische Extrakte zur Grundlage unserer Studien, kann man doch mit ihnen weit exakter und auch quantitativer arbeiten. Es liegen keine derartig unübersichtlichen Gemische von Eiweißen, Kohlehydraten und Salzen wie bei wäßrigen Auszügen vor, von denen jeder einzelne Bestandteil, sogar die Salze, bei richtiger Dosierung wachstumsfördernd wirken, also „Vitamineigenschaften“ auf das Bakterienwachstum entfalten können. Ein derartig unübersichtliches Gemisch ist ja auch die gewöhnliche Nährbouillon.

Als Testobjekt verwandten wir Streptokokken, die in den verschiedenen Extraktverdünnungen wuchsen. Nach einer bestimmten Zeit wurden Zählplatten gegossen. Diese lassen sich bekanntlich, wenn man den Platten beim Gießen etwas frisch defibriniertes Blut zusetzt, leicht anlegen. Es läßt sich nun immer wieder folgendes zeigen:

In großen Verdünnungen von Extrakten, die aus Organen gewonnen sind, richtet sich die Kokkenzahl nach der Menge der zugesetzten



Wuchsstoffe. In den Kontrollen mit genügend Stickstoff- und Kohlehydratgehalt findet kein Wachstum statt.

Die Zusatzmenge des Extraktes erreicht bald ein Optimum der Wirksamkeit. Dieses kann durch weitere Extraktmengen nicht wesentlich gesteigert werden. Bei starken Extraktzusätzen ist deutlich Wachstumshemmung festzustellen.

Diese Erscheinungen auf eine einzige Ursache zurückzuführen, wäre m. E. verfehlt.

In den schwächeren Extraktverdünnungen sind augenscheinlich die rein chemischen Vorgänge auschlaggebend, die Beförderung des fermentativen Auf- und Abbaues durch besonders geeignete im Körper vorhandene Gruppen, auf welche die dem Körper angepaßten Streptokokken eingestellt sind.

Diese Ursachen können allein den ganzen Erscheinungskomplex nicht erklären. Die Wirkung eines zweiten, offenbar physikalisch wirkenden Momentes tritt, wenigstens bei den höheren Konzentrationen in den Vordergrund, denn es wäre sonst nicht einzusehen, warum eine Wachstumshinderung der Streptokokken trotz reichlich vorhandener adäquater aus dem Körper extrahierter Nährstoffe eintritt.

Fingerzeige geben uns die Fällungserscheinungen, welche in den klar filtrierten Extraktröhrchen bei Streptokokkenwachstum eintreten.

Zählungen zeigen nun zwar, daß diese in den Lösungen der Extrakte zu beobachtenden Fällungen noch nicht gleichbedeutend sind mit Wachstumsminderungen. Der Absturz der Kokkenzahl bei den höheren Extraktkonzentrationen tritt jedoch ziemlich rasch ein. Hierzu sind offenbar Fällungsvorgänge im Innern der Streptokokken nötig, die zu einer Verminderung der Oberflächenaktivität und damit zur Einschränkung des Stoffwechsels und des Wachstums derselben führen müssen. In größeren Verdünnungen mögen diese konzentriert fällend wirkenden Stoffe im Gegenteil die Oberflächenaktivität erhöhen. Diese Vorgänge entziehen sich vorläufig noch direkter Beobachtung.

Diese Befunde und Vorstellungen scheinen mir für die unspezifische Therapie nicht ohne Bedeutung: Viele Symptome, die bei unspezifischer Therapie, insbesondere bei der Proteinkörpertherapie ausgelöst werden, waren durch Aktivierung der Abwehrvorgänge (Erhöhung der Antikörperbildung, verstärkte Leukocytentätigkeit oder Aktivierung des bindegewebigen Abwehrapparates usf.) erklärlich, nicht der plötzliche Umschlag, der oft nach parenteraler Proteinkörperinjektion oder auch während des natürlichen Verlaufes einer Infektion als Krise in Erscheinung tritt. Hierfür dürften m. E. als Erklärung rein physikalische Ursachen mit heranzuziehen sein: Zustandsänderungen der Körpersäfte, welche rein physikalisch in wirksamer Weise die Vermehrungsmöglichkeit der Septikämieerreger herabsetzen. Mir scheint diese Form der

Immunität, die physikalische, wie ich sie nennen möchte, die wirksamste der bisher bekannten zu sein. Für den Therapeuten, der unspezifische Therapie treibt, ist sie erstrebenswert, bietet aber naturgemäß dadurch Gefahren, daß die Zustandsänderungen, welche das Wachstum mancher Infektionserreger hindernd beeinflussen, auch für die Tätigkeit lebenswichtiger Zentren im Körper nicht indifferent sind.

Sie sehen also, auf diesem Gebiete werden uns weiter fördern:

Chemische und biologische Charakterisierung einzelner Spaltprodukte, das Studium ihrer Wirkung am ganzen Körper und an einzelnen Organen, physikalisch-chemische und kolloid-chemische Untersuchungen der Zustandsänderungen, die bei unspezifischer Therapie im Körper erzielt werden.

Dadurch wird endlich die therapeutische Verwendung den Grad von Sicherheit erhalten, der jetzt vielfach noch vermißt wird.

---

8. Herr **Klingmüller**-Kiel: **Zur Behandlung der Haut- und Geschlechtskrankheiten mit Einführung unspezifischer Stoffe.**

Es war ein außerordentlich glücklicher Gedanke, daß die Kongreßleitung dieses Thema an 4 verschiedene Referenten vergab. Es ist uns damit die Möglichkeit gegeben, unsere Gedanken und Erfahrungen von dem Standpunkt jedes einzelnen aus Ihnen mitzuteilen. Das erscheint mir um so wertvoller, weil die Fragen, um die es sich hier handelt, noch ganz und gar im Fluß sind und noch vieler eingehender Untersuchungen bedürfen. Es ist Ihnen ja bekannt, daß ich bei meinen Versuchen mit Terpentin von dem Gedanken ausgegangen bin, daß die Wirkung spezifischer Bakterienprodukte nicht allein streng spezifisch sei.

Die Nichtspezifität solcher immunisierender Substanzen war zum Teil schon bekannt und wird neuerdings von vielen Seiten ganz offen zur Erörterung gestellt, z. B. wird von Bingel behauptet, daß Pferdeserum bei Diphtherie, wenn nicht gleiche, so doch ähnliche Reaktionen auslöse wie das spezifische Diphtherieantitoxin. Diesem Beispiel eines antitoxischen Serums läßt sich nach Schittenhelm ein bakteriolytisches, z. B. bei der Ruhr vergleichen. Er sah Erfolge, besonders bei großen Mengen von mehreren 100 ccm, so daß nach seiner Meinung neben der spezifischen Beeinflussung eine unspezifische Einwirkung möglich ist. Man ist der Ansicht, daß das menschliche Komplement nicht zu dem tierischen Ambozeptor paßt, deshalb greift man auch hier darauf zurück, das Serum von Rekonvaleszenten oder von normalen Menschen anzuwenden, und bis jetzt liegen z. B. bei Scharlach darüber günstige Erfahrungen vor.

Was nun die aktive Immunisierung anbelangt, so zeigen die vielfachen Beobachtungen, daß sie besondere Erfolge hat bei den Staphylo-



mykosen, bei gonorrhoischen Komplikationen und auch bei Coliinfektionen. Nebenbei möchte ich bemerken, daß für diese Art von Krankheiten ja ganz besonders auch die nicht spezifische Therapie als wirksam befunden worden ist.

Zur Erklärung spezifischer Heilmittel wird neuerdings mehr und mehr die Kolloidchemie herangezogen, z. B. für Immunitätsreaktionen, Anaphylaxie usw. Es führt zu weit, auf diese Fragen einzugehen. Dieses neue, so aussichtsvolle Gebiet ist zusammenfassend dargestellt von Schade: Die physikalische Chemie in der Medizin.

Ferner bemüht man sich neuerdings, die Wirkung als katalytische zu deuten. Diese Auffassung betrifft sowohl proteolytische Fermente als ganz besonders die Wirkung bei der Metalltherapie. Die bekannten Arbeiten von Schade beschäftigen sich eingehend mit diesen Fragen. Herzfeld versteht z. B. unter diesen proteolytischen Fermenten Eiweißabbauprodukte, welche unter günstigen physikalischen und chemischen Bedingungen die Spaltung von Eiweißkörpern beschleunigen können.

Die Metalltherapie hat zweifellos sichere Ergebnisse gezeitigt. Ich erinnere an die Anwendung des kolloidalen Silbers, Argochrom, Fulmargin. Diese Erfahrungen haben ja bekanntlich zur Einführung des Silbersalvarsans Veranlassung gegeben. In gleichem Sinne deutet man die Wirkung des Quecksilbers (Schade). Auch beim Salvarsan spielen derartige Vorgänge eine gewisse, wenn auch nur geringe Rolle. Ferner sind hier zu erwähnen: die Behandlung mit Kupfer und mit verschiedenen Goldpräparaten, besonders mit Krysolgan. Von diesem letzteren möchte ich die überaus günstigen Erfahrungen, z. B. bei Lupus erythematodes noch ganz besonders anführen.

Die Spezifität bei Immunisierungsvorgängen gilt als erwiesen bei der prophylaktischen Verwendung z. B. bei Pocken, Cholera und Typhus. Dagegen ist beim kranken Menschen der Erfolg spezifischer Immunisierung weniger allgemein anerkannt, und es wird zugegeben, daß auch Heilerfolge mit unspezifischen Heilmitteln möglich sind. Da der größte Teil dieser Mittel Sera oder Vaccinen sind, so glaubte man ihre Wirkung durch ihren Gehalt an Eiweiß erklären zu können. Deshalb ist bekanntlich von Schmidt diese Art der Behandlung als Proteinkörpertherapie benannt worden. Gröer nannte diese Stoffe Ergotropine, denn jedes Mittel hat eine spezifische, gewöhnliche parasitotrope oder toxotrope und eine unspezifische, ergotrope Wirkung. Auf die Weichardtsche Erklärung brauche ich nicht näher einzugehen, weil Sie von ihm selbst eben die Erörterung seiner Theorien gehört haben. Er nennt alle diese Vorgänge Protoplasmaaktivierung, und diese beruhen auf einer omnicellulären Wirkung, d. h. einer Steigerung der Leistung der verschiedensten Organsysteme.

Wir sehen also, daß von den verschiedensten Richtungen aus ver-

sucht worden ist und weiter versucht werden wird, das Gebiet der unspezifischen Therapie weiter auszugestalten. Sie schreitet nur tastend vorwärts, und es fehlt ihr zunächst das Imponierende, was die spezifische Therapie für sich hat, nämlich, daß diese von gut begründeten experimentell gesicherten Grundsätzen ausgegangen ist.

Was das Terpentin anbelangt, so habe ich ja damit versucht, die Frage der unspezifischen Heilung von einer ganz anderen Seite aus zu bearbeiten. Ich möchte im folgenden etwas ausführlicher darüber berichten.

Die ersten Untersuchungen mit der Anwendung des Terpentins wurden von uns intradermal gemacht. Ich ging dabei von der Erfahrung aus, daß man wie beim Tuberkulin eine möglichst starke Reizwirkung von der Haut aus haben müsse. Es ist zweifellos, daß man mit diesem Verfahren gute Erfolge erzielen kann. Ob ein Unterschied besteht zwischen der Anwendung intradermal, subcutan, intramuskulär oder intravenös, will ich später bei der Technik besprechen. Später bin ich dazu übergegangen, die Einspritzungen intraglutäal bis auf den Knochen zu machen, und habe dazu meist 20—40 proz. Lösungen benützt.

Nebenwirkungen irgendwelcher Art haben wir auch nach jahrelangen Beobachtungen nicht feststellen können. Nur ein einziges Mal hatte ich den Eindruck, daß ein urticarielles Exanthem bei einem Fall von Ekzem möglicherweise durch Terpentineinspritzungen entstanden sein könne. Besonders ist hervorzuheben, daß die Nieren nicht belastet werden. Das steht in offenem Gegensatz zu der Anwendung von Terpentin per os, wobei allerlei unangenehme Erscheinungen auftreten können, wie Übelkeit, Brechreiz, Kopfschmerzen, Nierenreizungen und urticarielle Ausschläge. Selbst bei allergrößten Dosen subcutaner Anwendung, z. B. 10 ccm einer 10 proz. Lösung, gleich 1 g Ol. Terbinthinae sind keinerlei derartige Nebenwirkungen zu beobachten. Daraus ergibt sich ohne weiteres der Schluß, daß das Terpentin subcutan gegeben parenteral anders abgebaut wird als vom Darmkanal aus und vermutlich in irgendeiner unschädlichen Oxydationsstufe in den Körper aufgenommen wird.

Für die Gonorrhöe möchte ich noch einmal hervorheben, daß Gonokokken nicht abgetötet werden, sondern daß das Terpentin nur auf die entzündlichen und eitrigen Erscheinungen wirkt. Wenn man eine Gonorrhöe von Anfang an mit kleinen Dosen Terpentin behandelt, so ist man sehr geschützt vor Komplikationen, das hat sich in weiteren jahrelangen Beobachtungen bestätigt. Besonders vorsichtig sei man aber bei Erkrankungen der Posterior. Wie bei allen anderen Reizungen der Posterior durch chemische und mechanische Verfahren können sich leicht Komplikationen entwickeln.



Was nun die Hauterkrankungen anbelangt, so möchte ich noch einiges herausgreifen. Ganz besonders günstige Erfahrungen liegen weiter vor über Behandlung der Furunkulose, Follikulitis, Pyodermie, der verschiedensten Ekzeme, Akne, Impetigo, d. h. aller Staphylomykosen.

Bei Lichen ruber haben wir wiederholt sehr günstige Erfahrungen gemacht, besonders bemerkenswert war ein Fall, wo, wie beim Experiment bei 2 maliger Wiederholung intravenöser Terpentineinspritzungen der ausgebreitete Lichen planus innerhalb weniger Tage verschwand. Bei Lupus erythematodes sind die Erfolge unsicher, aber ich habe selbst bei sehr hartnäckigen Fällen doch noch nach langer Behandlung günstige Beeinflussung und sogar Heilung gesehen. Die namentlich aus den Kromayerschen Abteilungen gemeldeten günstigen Erfolge bei Pemphigus kann ich bestätigen, und zwar in besonders glänzender Weise an einem Fall von Pemphigus foliaceus, welcher trotz universeller Ausdehnung unter Terpentin in 3 Wochen glatt abheilte. Auch für Fälle von Akrodermatitis im entzündlichen Stadium ist Terpentin zu empfehlen. Ganz besonders bemerkenswert sind 2 Fälle von Induratio plastica penis. Bei beiden Fällen ist schon nach wenigen Einspritzungen eine ganz deutliche und nach jeder weiteren Einspritzung eine Rückbildung und Auflösung der Induration festgestellt.

Über die Anwendung des Terpentins in der Urologie liegen besonders reiche und zwar günstige Erfahrungen von Karo vor.

Was die Technik der Terpentineinspritzung anbelangt, so möchte ich folgendes bemerken. Ich bin im großen und ganzen zu 10 proz. Lösungen übergegangen. Diese sind so gut wie schmerzlos, und selbst in großen Dosen zu 10 ccm ist von einem nennenswerten Schmerz nicht die Rede. Allerdings habe ich den Eindruck, daß die 10 proz. Lösung nicht so gut und so sicher wirkt wie stärkere Lösungen, aber man kommt auch damit zum Ziel. Ich spritze weiter intraglutäal bis auf den Knochen ein. Die Einspritzungen verabreichen wir jeden 3. bis 4. Tag, oder, wir haben vielfach bessere Erfolge gesehen, wenn wir wie Scholtz beim Salvarsan an 2 aufeinanderfolgenden Tagen 4 Einspritzungen geben. Was nun die Dosis anbelangt, so ist leider zu sagen, daß diese individuell recht verschieden sein kann. Im großen und ganzen gibt man meist zu hohe Dosen und andererseits in gewissen Fällen zu kleine Dosen. Es kann das nicht wundernehmen, denn auch bei den spezifischen Mitteln ist ja die Dosierung auch innerhalb recht großer Dosen schwankend, z. B. bei Arthigon, Staphylokokken-Vaccine, Diphtherie-Antitoxin usw. Man richtet sich auch hier nach dem Erfolg und wiederholt die Verabreichung nach dem Ausfall der Wirkung. Es ist also gar nicht überraschend, wenn wir auch beim Terpentin mit der Dosis uns nicht festlegen können. Sicher scheint mir zu sein, daß man namentlich



bei gonorrhoischen und staphylogenen Prozessen örtliche Herdreizungen strengstens vermeiden soll.

Die großen Dosen bis zu 10 ccm = 1 g habe ich bei gewissen Fällen gegeben, welche auf die kleinen Dosen nicht ansprachen, und wie schon gesagt, habe ich damit in manchen Fällen ganz überraschend günstige Wirkungen gesehen.

Wir haben ferner das Terpentin auch intravenös versucht. Von dieser Anwendung muß ich für die Praxis auf das allerentschiedenste abraten, denn es können recht unangenehme Thrombosen, Lungenembolien usw. auftreten. Immerhin ist diese Anwendung für uns sehr lehrreich gewesen, denn sie zeigt uns, daß damit ebenso Erfolge erreicht werden können, daß manche Fälle darauf besser reagieren, andere schlechter und daß die Wirkung im allgemeinen, wenn sie vorhanden ist, überraschend schnell, manchmal schon nach Stunden eintritt.

Die intradermale Anwendung bietet nach den bisherigen Erfahrungen keine besonderen Vorteile. Es scheint nicht, als ob dabei die Mitwirkung des Hautorganes einen besonderen wesentlichen Faktor einschaltet.

Die Wirkung des Terpentins oder ähnlicher nicht spezifischer Stoffe zu erklären, ist, wie ich gleich von vornherein hervorheben möchte, heute zum Teil unmöglich. Wir können uns aber vielleicht eine Vorstellung machen, wenn wir folgendes berücksichtigen. Das Terpentin ist auf keine besondere Art von Pilzen eingestellt, sondern es wirkt bei den verschiedenartigsten Formen bakterieller oder toxischer Gewebsveränderungen, also in jedem Fall unspezifisch. Am lehrreichsten sind die Beobachtungen bei starker Eiterabsonderung, z. B. bei Gonorrhoea anterior oder Conjunctivitis gonorrhoica, und bei starken Entzündungen z. B. bei Furunkulose. Gibt man bei solchen Prozessen eine genügende Menge Terpentin, so versiegt die Eiterung oder Entzündung nach mehreren Stunden fast vollständig. Die Dosis ist nicht genau bestimmbar und richtet sich wahrscheinlich nicht nur nach besonderen Eigentümlichkeiten des betreffenden Kranken, sondern auch nach der Eigenart des gerade vorliegenden Zustandes am Ort der Erkrankung. Die Ungenauigkeit der Dosis kann uns nicht überraschen, denn wir machen dieselben Erfahrungen bei Anwendung spezifischer Mittel. Es gibt also demnach folgende Möglichkeiten, die Wirkung des Terpentins zu erklären:

1. Das Terpentin wirkt wie die spezifischen auf eine besondere Bakterienart oder Bakteriengruppe eingestellte Mittel, d. h. also im Sinne einer direkten Beeinflussung der Erreger. Diese Anschauung ist abzulehnen, denn ich habe immer hervorgehoben, daß z. B. die Gonokokken selbst nicht angegriffen werden.

2. Auch bei den spezifischen Mitteln ist eine nicht spezifische Wirkung vorhanden. Diese nicht spezifische Wirkung wird, wie oben



bereits angeführt, wenigstens teilweise zugegeben. Die spezifische können wir als parasitotrope oder toxotrope, oder als beides auffassen. Die nicht spezifische bedarf einer besonderen Erläuterung.

Alle spezifischen Mittel können so gedeutet werden, daß das in ihnen vorhandene oder mit ihnen eingeführte Eiweiß das Wesentliche der Wirkung ausmacht. Für das Terpentin kann das nicht zutreffen, deshalb habe ich dieses oder ähnliche Präparate zu meinen Versuchen benutzt. Im Terpentin ist weder Eiweiß enthalten noch wirkt es, wie Luithlen meint, dadurch, daß körpereigenes Zerfallseiweiß aufgesaugt wird, denn dann könnten wir die Erfolge bei intravenöser Anwendung wohl kaum erklären. Es wirken ja auch kleinste Dosen, welche weder örtlich reizen, noch irgendwie nachweisbar das Blutbild verschieben. Die Einwirkung des Terpentins auf das Blutbild ist bei kleinen Dosen außerordentlich verschieden, und entweder ist überhaupt nichts mit den bisherigen Methoden feststellbar oder es kommen sogar Leukocytenverarmungen vor. Aus den mir vorliegenden Tabellen läßt sich keinesfalls irgendeine Regelmäßigkeit, weder in bezug auf Alter noch auf Krankheit herauszulesen und trotzdem ist eine Wirkung vorhanden. Vielleicht helfen uns aber die Befunde von Heinz weiter. Er konnte, allerdings bei sehr hohen intravenösen Dosen an Kaninchen und Katzen makroskopisch und mikroskopisch eine riesige Vermehrung des Leukoblastengewebes im Knochenmark feststellen. Damit wäre nach seiner Ansicht das Terpentinöl ein spezifisches Anregungsmittel für die Proliferation der weißen Blutkörperchen, besonders der Leukocyten. Gegenüber meinen Tabellen über die Blutbefunde besteht demnach noch ein Widerspruch, welcher aufgeklärt werden muß.

Wenn ich auf die oben erwähnten Beobachtungen bei akuten gonorrhoischen Eiterungen oder furunkulösen Entzündungen zurückgreife, so läßt sich die Wirkung etwa folgendermaßen fassen:

Zu einer bestimmten Zeit nach der Einspritzung vermögen die krankheitserregenden Ursachen am Ort ihren Sitzes nicht mehr wie bisher das umliegende Gewebe zu beeinflussen und ihre chemotaktische Fernwirkung, z. B. auf das Blut, Knochenmark, Lymphorgane und so weiter, auszuüben. Entweder werden also die am Krankheitsherd wirkenden Gifte durch Zuführung von Gegengiften unschädlich gemacht oder die Heranlockung von gewebsschädigenden Stoffen wird durch die Gegenwirkung des Terpentins ausgeschaltet. Das Terpentin „lenkt ab“ oder führt die Zellvorgänge wieder in normale Bahnen zurück.

Die erstere Auffassung, daß Gegengifte an den Krankheitsherd herangeführt werden, erscheint mir nicht wahrscheinlich. Man kann z. B. die örtliche Wirkung bei Tuberkulin oder die Reizung durch Lichtstrahlen abschwächen, wenn man vorher oder gleichzeitig Terpentin einspritzt. Diese Beobachtung spricht vielmehr dafür, daß das Terpentin

die reaktionsauslösenden Stoffe verhindert, sich nach dem Krankheitsherd einen Weg zu bahnen. Spritze ich bei akuter Gonorrhöe anterior eine hohe Dosis Terpentin ein, so versiegt die Eiterung für einige Tage, kehrt dann aber wieder. Es werden also die Gonokokken nicht abgetötet, sondern sie werden unfähig gemacht, ihre gewebsschädigende Wirkung auszuüben, solange das Terpentin im Organismus in genügender Weise kreist. Ist das Terpentin ausgeschieden, so setzt die Gewebsschädigung der Gonokokken d. h. mit ihr die Eiterbildung wieder ein.

Diese Erklärungen werden Sie sehr wenig befriedigen, ebenso wie mich, aber es ist mir zur Zeit unmöglich, Ihnen positive Deutungen bringen zu können. Mir scheint es nötig, um klar sehen zu können, die Lehre von der Entzündung wieder von neuem zu bearbeiten, denn offen gestanden, wissen wir davon nicht allzuviel. Wir halten uns an die groben Veränderungen des Blutbildes und des Gewebes und haben bisher keine Vorstellung davon, ob und in welcher Weise noch andere gelöste und ungelöste Stoffe am Entzündungsherd eine Rolle spielen. Wir sind weiter damit beschäftigt, durch Versuche der verschiedenartigsten Richtung zur Klärung dieser Frage beizutragen.

---

9. Herr **Linser**-Tübingen.

M. H. Die Anwendung von normalem menschlichem Serum bei Hautkrankheiten in der von mir angegebenen Form sieht auf einen Zeitraum von über 10 Jahren zurück. Wir haben sie seitdem in ziemlich ausgedehntem Maße angewendet und haben reichlich Erfahrungen sammeln können.

Wie bei der ganzen Serie der hier in Frage stehenden unspezifischen Stoffe läßt sich auch beim menschlichen Serum keine Regel aufstellen, der folgend man bei bestimmten Erkrankungen zu bestimmten Erfolgen gelangen könnte. Die Empirie ist auch hier der Leitstern, und man hat bald ausgezeichnete Erfolge zu verzeichnen, bald Versager in Fällen, die größte Ähnlichkeit mit den erfolgreichen Fällen aufwiesen.

Im Anfang habe ich geglaubt, in den eosinophilen Zellen einen Maßstab für die Beurteilung der Wirkung, bzw. der voraussichtlichen Wirkung zu haben. Allein die weitere Erfahrung hat dies nicht bestätigt. Jedenfalls kann man in der Kontrolle dieser Zellen kein sicheres Kennzeichen erblicken, aus dem man die Wirkung des Serums von vornherein und während der Behandlung abschätzen könnte.

A. Mayer und ich sind ausgegangen von einer Frau mit typischem Herpes gestationis, bei der als letzte Rettung der Versuch mit Injektion von Serum gemacht wurde, nachdem vorher alle bekannten Behandlungsarten vergebens angewandt worden waren. Es war gleich von vornherein sehr wertvoll, daß ich dabei zuerst Serum von einer



nicht graviden Frau ohne Erfolg zur Anwendung brachte, während die darnach gemachten 2 Injektionen von Serum einer gesunden Schwangeren den verblüffenden Erfolg einer rasch einsetzenden Abheilung und Entfieberung brachten. Seitdem ist diese aufsteigende Therapie von den Blutwaschungen, zum Aolan und Caseosan, zum Terpichin und normalen Serum Nichtschwangerer in solchen Fällen von Graviditätstoxikosen mehrfach gemacht worden. Auch in der Literatur sind solche Fälle beschrieben. Ich kenne eine ganze Anzahl von Kranken jetzt, wo erst durch Serum von gesunden Schwangeren der gewünschte Erfolg in einwandsfreier Weise erreicht wurde. Ich kenne aber natürlich auch Fälle ähnlicher Art, die durch Blutwaschungen, parenterale Injektionen unspezifischer Eiweißstoffe, gewöhnliches Nichtschwangernserum gebessert bzw. geheilt wurden, wie dies ja auch von zahlreichen anderen Seiten mitgeteilt ist. In den ganz schweren Fällen kamen wir aber immer nur mit Schwangernserum zum Ziel. Vollständige Versager habe ich bisher dabei nicht gesehen.

Es wird wohl kein Zweifel sein, daß die Hautveränderungen beim Herpes gestationis in die Gruppe der Überempfindlichkeitsreaktionen zu rechnen sind. Unser Eindruck einer Entgiftung, einer Toxinbindung durch die relativ geringfügige Serummenge entsprach dem vollständig in diesen Fällen von Schwangerschaftsdermatosen: die rasche Wiederherstellung und Abfieberung der Kranken scheint mir ungezwungen nur so erklärt werden zu können. Ganz ähnlich ist dies auch bei den urticariellen Erkrankungen der Fall. Ich möchte dem vor allem auch den Pruritus anschließen, bei dem man in universellen wie auch lokalisierten Formen oft glänzende Erfolge sehen kann nach der reinen Serumbehandlung.

Es dürfte hier nicht meine Aufgabe sein, Ihnen alle Krankheiten aufzuzählen, bei denen wir mit Serum günstige Resultate erzielten. Darüber habe ich mehrfach schon berichtet und könnte hier nur Wiederholungen bringen. Betonen möchte ich nur, daß das Ekzem vielfach ein dankbares Gebiet für die Serumbehandlung ist. Besonders bei weit verbreiteten Ekzemen und bei den Fällen, die ohne äußere, ersichtliche Ursache anscheinend durch von innen kommende Schädigungen immer wieder rezidivieren, haben wir vielfach Günstiges gesehen. Aber leider nur in bestimmten Fällen, natürlich ganz besonders ausgedehnten und solchen, die gegen andere Behandlung refraktär sich verhielten. Also auch hier wieder der Rat, eben mal den Versuch zu machen.

Daß dies so relativ selten sonst geschieht, liegt m. E. neben anderen Gründen an einem unberechtigten Mißtrauen gegen die möglichen unerwünschten Nebenerscheinungen der Serumbehandlung. Wir haben in Tübingen eine im allgemeinen sehr stabile Klientel in der Klinik, die man immer wieder sieht und kontrollieren kann. Uner-



wünscht sind natürlich die ab und zu mal vorkommenden Schüttelfröste, die wir jetzt kaum je mehr sehen, seit wir das möglichst steril entnommene Blut nicht mehr schütteln, sondern einfach 10 Minuten abstehen lassen und dann ungeschüttelt ausschleudern. Die Ausbeute ist viel besser dabei. Die Menge des Serums, die wir durchschnittlich verwenden, beträgt nur 60—100 ccm, 3 Einspritzungen zu 20—30 ccm. Man hat aber öfters auch erst mit 150—200 ccm Erfolg.

Der Haupteinwand gegen die Serumbehandlung ist, mehr oder weniger zugestanden, immer die Möglichkeit, vom Spender auf den Serumempfänger irgendeine Erkrankung zu übertragen. Unsere Erfahrungen haben nie etwas ergeben, was in diese Rubrik gehörte. Trotz reichlichster Anwendung z. B. von Psoriatikerserum ist nie eine Psoriasis übertragen worden, nie Hauterkrankungen oder Allgemeinkrankheiten sonstiger Art. Die energische Ausschleuderung verhindert dies m. E. in durchaus genügender Weise. Auch banale Eiterkokkeninfektionen etwa am Ort der Injektion sind nie beobachtet worden, wenn man aus irgendwelchen Gründen nicht intravenös vorgehen konnte. Die bactericide Wirkung des Serums genügt also im allgemeinen vollkommen, um solche sekundäre Infektionen zu verhindern.

Damit ist aber die Serumanwendung noch nicht am Ende, wenn man mir gestatten will, hier etwas über den genauen Wortlaut meines Themas: parenterale Einführung unspezifischer Stoffe hinauszugehen. Man kann das Serum gesunder Menschen auch vorbehandeln, auf gewisse Erkrankungen abstimmen. Schon Schwangerschaftsserum ist ja gewissermaßen vorbehandeltes, abgestimmtes Serum.

Es ist bekannt, wie oft gerade bei schweren Allgemeinerkrankungen, septischen Zuständen die Therapie, nicht bloß die Anwendung normalen menschlichen Serums, keinen Erfolg bringt. Nach ein paar Fieberabfällen auf die Seruminjektionen hin reagiert der Kranke nicht mehr und geht rasch seinem Ende entgegen. Es handelt sich dabei wohl immer um Kranke, deren Organismus wehrlos ist gegen die Infektion, nicht imstande, die nötigen Abwehrstoffe zu bilden. Aus welchem Grunde dies der Fall ist, entzieht sich ja unserer Kenntnis. Man suchte eben darum auf passivem Wege, mit vorbehandelten tierischen Seren, Rekonvaleszentenserum usw., den Kranken zu helfen.

Wir haben vor einiger Zeit bei einem Pyodermiepatienten eine sehr schwere Streptokokkensepsis beobachtet. Autovaccinebehandlung, Antistreptokokken- und Normalserum, Aolan, Terpichin waren ohne jeden Erfolg. Bei dem Pat. vereiterten nicht weniger denn 4 große Gelenke, er war in desolatem Zustand. In dieser Lage versuchte ich die dem Pat. offenbar nicht mögliche Antikörperbildung bei einem zweiten Menschen herbeizuführen. Mit der Autovaccine des Kranken vorbehandelt erzeugte dieser Serumspender in 10 Tagen so viel Heilserum.





daß der Kranke dem Tode entrissen und, wenn auch als Ruine, so doch geheilt in kurzem außer Behandlung gesetzt werden konnte.

Solche Erfahrungen haben wir bei Staphylo- und Streptokokkensepsis noch mehrfach machen können, wenn auch bisher nie wieder so blendend. Dagegen um so schöner wieder bei einer Go.-Sepsis.

Ein gegen jede Therapie refraktärer Fall mit doppelseitiger Epididymitis, Handgelenksentzündung, Endocarditis neben reichlichen, jeder lokalen Therapie trotzenden Go. in Harnröhre und Prostata. Nach zahlreichen vergeblichen Versuchen bei dem in sehr bedenklichem Zustand befindlichen Pat. mit Go.-Vaccine, Aolan, Blutwaschungen usw. mit normalem und Rekonvaleszentenserum erhielt der Pat. 100 ccm Serum eines mit Go.-Vaccine vorbehandelten Gesunden. Darauf sofortiger Fieberabfall, Ausheilung der Gonorrhöe in den Metastasen und erstaunlicherweise momentanes Verschwinden der Go. in Prostata und Harnröhre. Sie können sich denken, daß wir diesen verblüffenden Erfolg vielfach nachzuahmen und auszubauen suchten. Unsere späteren Erfolge waren wohl mehrfach recht günstig, namentlich bei Go.-Metastasen. Aber so eklatant haben wir leider keinen Fall mehr gehabt. Go.-Sepsis ist ja glücklicherweise nicht allzuhäufig.

Jedenfalls scheint mir unser Vorgehen in den mitgeteilten Fällen durchaus aussichtsreich zu sein und zu weiterer Anwendung geeignet. Auch bei Hautkrankheiten, in Fällen von Urticaria z. B., die gegen andere Therapie und Serum von nicht vorbehandelten Menschen refraktär sind. Man kann in solchen Fällen einen Serumspender mit dem Serum des Urticariapat. vorbehandeln und dann erst dies Serum zur Therapie verwenden. Unsere Erfahrungen in dieser Hinsicht stehen noch im Anfang, aber sie scheinen mir zu weiterem Ausbau geeignet und aussichtsreich.

Auch hier darf ich gleich ein Wort bezüglich der Folgen solcher gewissermaßen experimentellen Therapie in homine hinzufügen. Wir, ich, meine Ärzte, Studenten und Schwestern haben uns zur Vaccinebehandlung natürlich selbst zuerst zur Verfügung gestellt. Ein halbwegs kräftiger Mensch verträgt ja Go.-Vaccine ohne weiteres. Mit 1—2 ccm Vaccine kann man schon einen guten Effekt erzielen. Ebenso ist es mit den sonstigen Vaccinen. Wenn der Spender damit einverstanden ist, hat diese Therapie keine rechtlichen Folgen. Wir haben bisher damit keine Schwierigkeit gehabt. Sehr wichtig scheint mir, das bestätigen ja auch die neuesten Erfahrungen von bakteriologischer Seite, mit Autovaccinen zu operieren.

Daß auch Serum von Urticariapat. ohne krankmachende Wirkung bei andern Leuten ist, haben mehrfache Erfahrungen uns schon früher gezeigt. Darum stehen auch hier unserm Vorgehen bzw. unsern Vorschlägen keine rechtlichen Bedenken entgegen.



Für Pemphiguspat. möchte ich vorschlagen, die Vorbehandlung mit Blutserum solcher Kranker zu machen. Natürlich gehört hierzu vorläufig noch Vorsicht, da eine Unschädlichkeit solchen Serums noch nicht erwiesen ist. Wir haben ja vielfache Erfahrungen über sehr günstige Erfolge mit gewöhnlichem menschlichen Serum beim Pemphigus. Aber daneben stehen immer wieder Fälle, die jeder, auch dieser Therapie trotzen und rasch zugrunde gehen. Auch bei solchen Fällen weiterzukommen, wäre jedem Fachkollegen sicher eine große Erleichterung. Denn es gehört doch zu den unerfreulichsten Aufgaben eines Arztes, solche Kranke machtlos dem Verderben entgegeneilen zu sehen. Eigene Erfahrungen habe ich bisher noch nicht.

M. H., ich hoffe, daß Sie meine Exkursion in das spezifische Gebiet verzeihen werden. Ich habe das Bedürfnis gefühlt, Ihnen zu zeigen, daß auch auf dem Gebiet der Behandlung mit menschlichem Serum ein weiterer Ausbau über das bisher Bekannte und Erreichte hinaus möglich ist und zum Teil schon erfolgreich durchgeführt wurde.

Mit tierischem Serum zu arbeiten, kompliziert eben die Erfahrung auf diesem Gebiete ganz besonders. Darum haben wir immer abgesehen von der Verwendung artfremden Serums und verwenden dies zu solchen Behandlungszwecken nicht. Ich glaube, man begibt sich damit auf einen viel unsichereren Boden und verschleiert das Bild ganz wesentlich.

10. Herr R. **Müller**-Wien: **Über Behandlung von Haut- und Geschlechtskrankheiten mit Milchinjektionen.**

Bei Betrachtung der Methoden, die zur Bekämpfung infektiöser Erkrankungen angewendet werden, ergeben sich hauptsächlich zwei Richtungen, die dem gleichen Ziele zustreben. Die Chemotherapie bezweckt, durch entsprechend eingestellte spezifische Mittel den Angriff der Infektionserreger direkt unschädlich zu machen. Auf dem anderen, breiteren Wege sucht die Forschung Möglichkeiten, die Verteidigung des Organismus zu stärken und so indirekt den Krankheitserregern entgegenzutreten. Aus diesem letzteren großen Kapitel Ihnen einen kleinen Ausschnitt kurz darzustellen, ist die Aufgabe meines Referates. Es beschäftigt sich mit der therapeutischen Beeinflussung von Geschlechts- und Hautkrankheiten durch parenterale Milchtherapie.

Ehe ich jedoch auf dieses spezielle Thema eingehe, sei es mir gestattet, kurz die theoretischen Grundlagen der Proteintherapie zu streifen und den Ideengang zu entwickeln, der mich zur Verwendung von Milchinjektionen bei lokalen Entzündungen führte.

Schon seit vielen Jahrhunderten benützte man unbewußt die verschiedensten Methoden, deren Wirkung auf Verstärkung der natürlichen Abwehrkräfte des Organismus beruhte. Von ganz anderen Vorstellungen



ausgehend wurden z. B. seit jeher Aderlaß geübt oder Bluttransfusionen durchgeführt. In den letzten Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts, bald nach Beginn der bakteriologischen Ära, finden wir schon Andeutungen zielbewußter Verwendung von Heterovaccinen bei Infektionsprozessen. Die dadurch hervorgerufene Vermehrung der Leukocyten wurde damals im Sinne Metschnikows mit der günstigen Wirkung in Zusammenhang gebracht. Der erste jedoch, der von einem höheren Standpunkt aus den Wirkungskomplex unspezifischer Proteintherapie in einer Art betrachtete, die unserer heutigen Anschauungsweise ungemein ähnlich ist, war Bier. Die ursprüngliche, in früheren Zeiten sehr verbreitete Annahme, daß Entzündungserscheinungen unter jeder Bedingung als etwas Schädliches zu bekämpfen seien, mußte um die Jahrhundertwende durch die Arbeiten zahlreicher pathologischer Anatomen und Internisten der neueren Betrachtungsweise weichen, die den Entzündungsvorgang als ein biologisches Geschehen auffaßt, das den Zweck hat, in den Organismus eingedrungene Bakterien zu eliminieren und zur Regeneration des gesetzten Schadens zu führen. Weigert war es insbesondere, der histologisch die Nützlichkeit und Notwendigkeit des Entzündungsprozesses nachwies. Bier vertrat vom klinischen Standpunkte aus in besonders temperamentvoller Weise die Nützlichkeit von Entzündung und Fieber für die Bekämpfung infektiöser Prozesse und legte durch den Erfolg der von ihm inaugurierten Hyperämiebehandlung den Schlußstein zum Beweise der günstigen Wirkung des Entzündungsprozesses. War doch die Hyperämiebehandlung auf der Grundlage aufgebaut, durch entsprechende Vermehrung gewisser lokaler Entzündungskomponenten den Krankheitsprozeß therapeutisch zu beeinflussen. Bier war es auch, der die kaum mehr geübten Tierbluttransfusionen wieder aufnahm und die bei dieser Behandlungsart auftretenden günstigen Wirkungen gleichfalls durch entstehende Heilentzündung und Heilfieber zu erklären suchte.

Unabhängig von diesen klinischen Arbeiten wurde später von Weichhardt die aktivierende Wirkung von parenteral zugeführten Eiweißkörpern bei Tieren angegeben, was Ihnen ausführlich heute durch den Autor selbst dargelegt wurde. In den ersten Kriegsjahren wurde von mehreren Autoren ziemlich gleichzeitig die Heterovaccine- und Proteintherapie wieder aufgenommen, nachdem die Bierschen Versuche und Anschauungen spurlos vergessen waren. Während auch in diesem neuen Abschnitt die Forschung sich zuerst mit kasuistischen Beiträgen begnügte, indem die meisten Autoren auch jetzt wieder vor allem die Erfolge verschiedener unspezifischer Eiweißkörperinjektionen bei einzelnen Erkrankungen veröffentlichten, waren es R. Schmidt und unabhängig von diesem Autor, wie ich vielleicht sagen darf, auch ich selbst, die nach den Ergebnissen ihrer klinischen Analyse ein gleich-



artiges Prinzip bei der Wirksamkeit von Vaccinen und nichtbakteriellen Proteinen gegenüber den verschiedenartigsten Entzündungsprozessen annehmen zu dürfen glaubten und so im Sinne der erwähnten Arbeiten Biers und Weichhardts die neue Ära zielbewußt verwendeter Proteintherapie einleiteten.

Ich hatte an der Fingerschen Klinik reichlich Gelegenheit, mich von dem Effekt intramuskulärer und intravenöser Vaccinebehandlung gonorrhoischer Infektionen zu überzeugen, deren Wirkungsart und Grenzen zu studieren. Die Folge dieser Beobachtungen war meine Überzeugung, daß der Effekt nicht so einfach, wie bis dahin meist angenommen wurde, durch aktive Immunisierung und dabei entstehende bakteriolytische Antikörper zu erklären sei. Für diese meine Ansicht sprachen folgende Argumente: 1. Eine dem therapeutischen Effekt irgendwie parallel gehende Vermehrung spezifischer Antikörper war serologisch während der Vaccinebehandlung nicht nachweisbar. 2. Als Resultat auch erfolgreich durchgeführter Vaccinebehandlung blieb nicht die geringste Immunität zurück. 3. Nur bestimmte Komplikationen reagierten günstig auf Vaccinebehandlung. Die gewöhnliche unkomplizierte Urethritis anterior blieb so gut wie unbeeinflußt. 4. Bei Verwendung von antikörperhaltigen Seris zeigte sich keine entsprechende Wirkung, resp. solche Sera wirkten nicht besser als Sera nicht vorbehandelter Tiere. Und schließlich 5. die Vaccinewirkung erreichte oft nach einigen Stunden schon ihren Höhepunkt und war ungleich kräftiger bei intravenöser Behandlung auch mit viel kleineren Dosen, besonders dann, wenn die Injektion von Herdreaktion und Fieber gefolgt war. Intramuskuläre Behandlung war im Vergleich dazu beinahe wertlos, und nur bei relativ sehr großen Dosen zeigte sich ein halbwegs ähnlicher Effekt. Alle diese, wie ich glaube, berechtigten Bedenken gegen die geltende Auffassung der Vaccinetherapie als immunisierendes Verfahren veranlaßten mich der Frage nachzugehen, ob nicht auch eine unspezifische Behandlung dann, wenn sie eine Erhöhung der Entzündungsreaktionen, vor allem des Fiebers im Gefolge hat, ähnlich auf gonorrhoische Prozesse wirken kann, wie die spezifische Vaccination. Vorerst benützte ich in gemeinschaftlicher Arbeit mit A. Weiß Tuberkulin, und wir sahen tatsächlich ähnliche Wirkungen wie nach Arthigon, besonders wenn die Tuberkulinimpfung zu fieberhafter Allgemeinreaktion führte. Weiterhin stellten wir Versuche mit verschiedenen nichtbakteriellen Proteinen, z. B. Deuteroalbumose, Pepton sowie späterhin u. a. auch mit Natrium nucleinicum an und sahen auch hier überall prinzipiell ähnliche Effekte wie nach spezifischer Vaccinebehandlung. Unterdessen wurden unabhängig von unseren Versuchen von internistischer Seite ähnliche Behandlungsversuche vor allem bei Typhus unternommen. Und auch hier kam man zu Schlußfolgerungen von der



Art, wie ich sie bei Gonorrhöebehandlung zog. Auch hier kam die Theorie der spezifischen Vaccination ins Wanken und es ist von Interesse, wie ähnlich meiner auf Beobachtung der Vaccinewirkung bei Gonorrhöe fußenden Ansicht z. B. die Anschauung Bessaus bezüglich der Differenz zwischen intravenöser und intramuskulärer Injektion sowie des raschen Einsetzens der Reaktion bei Typhus sich bildete. In erster Linie war es von internistischer Seite Schmidt und seine Schule, die sich mit diesen Fragen eingehend beschäftigten, und die von Schmidt sowie Saxl empfohlene Milch versuchten wir nunmehr auch bei Gonorrhöebehandlung. Über die damit erzielten günstigen Erfolge will ich im speziellen Teil berichten.

Da die bei Gonorrhöe gemachten Erfahrungen das Spezifitätsprinzip völlig durchbrochen hatten, versuchte ich nun den Effekt parenteraler Proteininjektionen in rascher Reihenfolge vorerst bei Bubonen und Ulcus molle sowie bei verschiedensten lokalisierten Entzündungsprozessen auch aus nichtdermatologischem Gebiete, insbesondere bei lokalisierten Eiterungen, rheumatischen Erkrankungen usw. Trotz mancher Differenzen im therapeutischen Effekt war biologisch genommen die Wirkung am Entzündungsherd überall eine gleichartige. Sie bestand in einer anfänglichen, meist deutlich sichtbaren Hyperämie- und Transsudationsvermehrung bei gleichzeitigem Nachlaß des Schmerzgefühles, mehr oder minder hohem Fieber und meist nach kurzer Zeit Nachlaß aller dieser Erscheinungen und Rückgang der Entzündung. Ich konnte damals das Verfahren bei Anwendung der nötigen Vorsicht für lokalisierte Entzündungen verschiedenster Art empfehlen und dieser Empfehlung wurde im Gebiete der Dermatologie und Venerologie, der Augen- und Ohrenheilkunde usw. weitgehendst entsprochen.

Das auffallendste Moment bei dieser Heteroproteintherapie oder Heterotherapie, wie ich der Kürze halber die Behandlung nannte, war für mich jedenfalls die Reaktion am Entzündungsherde, die ja bis dahin als Domäne der spezifischen Therapie galt. Wenn ich auch den wichtigen Einfluß der entstehenden Leukocytose, des meist auftretenden Fiebers usw. durchaus anerkenne, so ist nach meinem Dafürhalten in Vermehrung lokaler Entzündungserscheinungen besonders der vermehrten Hyperämie und Transsudation ein Hauptmoment beim Heilungsvorgang zu sehen. Eine ähnliche Anschauung hatte wie schon erwähnt vor zwei Jahrzehnten bereits Bier bezüglich des Wirkungsmechanismus therapeutischer Tierbluttransfusionen geäußert, und sie steht auch durchaus nicht in Widerspruch mit der Weichhardtschen Theorie über leistungssteigernden Einfluß von Proteininjektionen beim gesunden Tier. Retrospektiv gelangte ich dann zur Anschauung, daß auch bei der spezifischen Vaccinetherapie von maßgebendstem Einfluß für den Effekt die Lokal-



reaktion sei. Diese ist demnach nicht als zufällige Nebenerscheinung aufzufassen, sondern bildet einen wichtigen, wenn nicht wichtigsten Teil der Therapie, eine Anschauung, zu der auch R. Schmidt in der Frage der Tuberkulin- und Milchbehandlung der Tuberkulose später gelangt ist. Die erhöhte Entzündungstätigkeit bedingt rascheren Ablauf und gründlichere Regeneration des Erkrankungsherdes. Wieso kommt es nun durch parenterale Proteininjektion zu dieser Entzündungssteigerung? Ich halte dafür, daß man es hier mit einer Art anaphylaktischer Reaktionserscheinung zu tun hat. Ähnlich wie nach heutiger Auffassung die echte Anaphylaxie durch physikalische Zustandsänderungen des Serums erklärt wird, meine ich, daß auch das auslösende Moment für alle die Folgezustände nach Proteininjektionen beim Menschen in einer Änderung des kolloidalen Gleichgewichtszustandes des Blutserums zu suchen ist. Diese physikalische Modifikation des Serums, die zu einer anaphylaktischen Reaktion mit den klinischen Erscheinungen erhöhter Entzündung führt, kann durch bestimmte Abbaustufen von Proteinen entstehen. Bei Injektion von unspezifischen Proteinen wird deren Abbau durch allgemein wirkende Fermente bewirkt, bei Verwendung spezifischer Vaccine wirken die homologen Antikörper wie spezifische Fermente. In den Rahmen dieser Anschauung fügt es sich gut, daß viele der therapeutisch ähnlich wie Proteine wirkenden Kolloide, z. B. kolloidale Metalllösungen, auch im Tierexperiment anaphylaxieähnliche Erscheinungen hervorrufen können. Luithlen, der schon seit Jahren die Wichtigkeit des Kolloidalzustandes des eingeführten Agens betont, schlägt vor, alle hier in Betracht kommenden Therapien unter dem Namen Kolloidtherapie zusammenzufassen. Ich muß mich hier mit diesen Andeutungen begnügen und verweise im übrigen auf die diesbezügliche ausführlichere Arbeit von mir sowie insbesondere auf die Studie von Sachs, die diesen schwierigen Fragenkomplex mit imponierender Klarheit behandelt.

Ich gelange nun zum speziellen Teil des Referatthemas. Der Rahmen meines Referates gestattet es mir nicht, Ihnen mehr als die derzeitige Entwicklungsstufe der Milchtherapie bei den einzelnen Krankheitsgruppen knapp vorzuführen, und ich muß auf die Anführung zahlreicher klinischer Arbeiten mit zum Teil wertvollen Beiträgen verzichten, um nur einzelne genauer anführen zu können, die an größerem Material statistisch erhärtete, sichergestellte Angaben über Art und Grenzen der Wirksamkeit machen. Ich stelle auch damit schon genügende Anforderung an Ihre geduldige Aufmerksamkeit.

Die Technik der Milchbehandlung ist einfach. Nicht verwässerte, nicht geronnene Milch wird durch 5—10 Minuten gekocht und unter den nötigen Kautelen intramuskulär injiziert. Auch die subcutane Methode wird empfohlen. Die Dosis, die in den meisten Fällen ge-



nügt, sind 5—6 ccm pro Injektion. In den Fällen, wo eine nennenswerte Fiebersteigerung bei sicher einwandfreier Milch nicht eintrat, kann die Wiederholung auch mit 8—10 ccm vorgenommen werden. Von mir und den meisten Autoren wird die Injektion erst nach Abklingen des Fiebers meist nach 3—4 Tagen wiederholt. Doch sei erwähnt, daß in letzterer Zeit von Pillat bei Behandlung der Augenblennorrhöe die Injektionen mit besonders gutem Erfolg an zwei hintereinanderfolgenden Tagen ausgeführt werden. Bezüglich der Sterilisation gibt Odsterzil an, daß er mit fraktioniert auf 56° erhitzter Milch bessere Resultate erzielt habe als mit gekochter Milch. Damit hängt die noch nicht ganz geklärte Frage zusammen, welche Bestandteile in der Milch in erster Linie von Wirkung seien. Ich selbst glaubte, daß kaseinsauere Salze hauptsächlich in Betracht kommen, doch darf nicht vergessen werden, wie von Decastello und anderen Autoren bemerkt wurde, daß die Milch gleichzeitig als polyvalente Vaccine wegen der zahlreichen in ihr enthaltenen Bakterien aufgefaßt werden müsse. Für eine solche Anschauung spricht in gewisser Hinsicht die Tatsache, daß unter absolut sterilen Kautelen gewonnene sofort gekochte Milch viel geringere Fiebererscheinungen im Gefolge hat. Milch dieser Art wird als Ophthalmosan in den Handel gebracht. Auf zwei andere recht verbreitete Präparate Aolan und Caseosan komme ich noch zurück.

Als allgemeine Folgezustände nach Milchinjektion kommen hauptsächlich folgende in Betracht. Nach einiger Zeit, oft schon nach zwei Stunden, beginnt unter Frösteln Temperatursteigerung, die nur selten völlig fehlt. Der Höhepunkt des Fiebers wird gewöhnlich innerhalb 8 bis 12 Stunden erreicht, um dann lytisch abzuklingen. Die erreichten Temperaturen bewegen sich auf ihrem Höhepunkt meist zwischen 38° und 39,5°, doch gibt es ausnahmsweise Fälle, die kaum über 37° hinausgehen und andererseits wieder solche, die 40° erheblich überschreiten. Schon am Tage nach der Milchinjektion geht in vielen Fällen die Temperatur zur Norm zurück, manchmal ist das Fieber an diesem Tage noch etwas erhöht, um erst am 2. oder gar 3. Tage zurückzusinken. Ob ein solches protrahiertes Fieber noch auf direkte Milchwirkung zurückzuführen ist, ist nicht entschieden. In vielen Fällen ist es sicherlich die aktivierende Wirkung auf den akuten Entzündungsprozeß, die diesen zu längerer Fieberreaktion anregt. Im allgemeinen steigt bei wiederholten Injektionen die Fieberhöhe nicht nennenswert, wenn sie nach mehrtägigen Intervallen ausgeführt werden. Doch kommt es wohl vor, daß die erste oder zweite Injektion mit mäßigem Temperaturanstieg einhergeht und erst die dritte höheres Fieber auslöst. Andererseits tritt eine Gewöhnung erst nach sehr zahlreichen Injektionen ein, die in unserem Gebiete praktisch nicht in Betracht kommen. Ich sah z. B. bei einer Patientin, die durch mehrere Monate wegen Trigeminus-

neuralgie mit zahlreichen Injektionen behandelt wurde, schließlich jede Fieberreaktion ausbleiben. Die Fieberhöhe ist übrigens außer durch die allgemeine Disposition des betreffenden Patienten auch durch die bestehende Erkrankungsart bis zu einem gewissen Grade bestimmt. So findet Schmidt geringe Fieberreaktion bei Diabetes, malignen Tumoren, dagegen bei Milchbehandlung von perniziöser Anämie besonders hochgradige Fiebertemperaturen. Die zweite, kaum je fehlende Folgeerscheinung nach Milchinjektion sind Änderungen in Zahl und gegenseitigem Verhältnis der Leukocyten. Daß Proteine Leukocytose hervorrufen können, ist schon seit den Arbeiten Alexander Schmidts, Römers und anderen Autoren seit Jahrzehnten bekannt. Die Leukotherapie nach Lablé bestand in dem Versuch, insbesondere durch Natrium nucleinicum Leukocytose zu erzeugen. Die Ursache der Leukocytose besteht nach älteren Arbeiten von Foá, Längemann und anderen in einer vermehrten Tätigkeit des Knochenmarks, wie histologisch eindeutig festgestellt werden konnte. Heute wissen wir freilich, daß diese Mehrleistung des Knochenmarks, die „myeloische Reaktion", sicherlich nicht das einzige wirksame Prinzip bei der Proteinbehandlung ist, als welches E. F. Müller (Hamburg) diese Folgewirkung ansieht. Bei Milchinjektion speziell machten Schmidt sowie Kaznelson genauere Studien über das Verhalten der Leukocyten. Ohne auf Details eingehen zu wollen, sei hier nur festgestellt, daß die Autoren bald nach der Injektion Leukopenie fanden, die später einer Leukocytose von längerer Dauer Platz macht. Im Laufe einiger Tage klingt diese Leukocytose ab, und es zeigt sich wieder eine gewisse Leukopenie. Eine ähnliche aber langsamere Verlaufskurve zeigen die Lymphocyten. Erwähnt sei auch die Vermehrung der Blutplättchen. Besonderes Gewicht wird von den meisten Autoren auf die vermehrte Antikörperbildung nach Proteinen gelegt, eine Folgewirkung, die ja auch schon seit mehreren Jahrzehnten bekannt ist. Ich selbst untersuchte Bildung oder Steigerung von Antikörpern gegen Gonokokken nach Milchinjektionen mittels der Komplementbindungsmethode, die ja bekanntlich in manchen Fällen von Arthritis gonorrhoica positive Resultate zeigt. Eine Vermehrung oder Neubildung von Antikörpern konnte ich jedoch auf diese Weise nach Milchinjektion nicht nachweisen. Ferner fand ich auch die im Menschenserum vorhandenen natürlichen Amboceptoren gegen Schafblut in gemeinschaftlichen Untersuchungen mit Tedesko nur in allergeringstem Maße und durchaus nicht regelmäßig vermehrt. Auch die Verstärkung der Wassermannreaktion, die besonders Scherber erwähnt, findet sich nur ausnahmsweise deutlich ausgeprägt. Erwähnt sei auch die von verschiedener Seite studierte Vermehrung von Fibrinferment und Fibrinogen. Als Allgemeinwirkung konnte ich schließlich noch ein Fallen des Blutdruckes nach Milch-

injektion konstatieren, eine Beobachtung, der bisher wenig Beachtung geschenkt wurde, die ich aber vom praktischen Standpunkte und auch in theoretischer Hinsicht für nicht bedeutungslos halte. Zeigt sich doch auch hier wieder ein Parallelismus mit einer der wichtigsten Anaphylaxieerscheinungen.

Neben diesen allgemeinen Folgeerscheinungen nach Milchinjektion möchte ich Ihr besonderes Augenmerk auf die nach Milchbehandlung fast immer wahrnehmbaren Reaktionen am Krankheitsherd lenken. Ich habe deren prinzipielle Wichtigkeit schon im theoretischen Teil meiner Ausführungen betont. Bei Epididymitis oder Arthritis gonorrhoica sowie bei Bubo und anderen akuten Abscessen wird der Umfang des Entzündungsherdes meist deutlich meßbar größer; es kommt zu vermehrter Transsudation und Hyperämie. Auch vermehrte Eitersekretion muß als Herdreaktion aufgefaßt werden. Man kann nach F. Müller, Hamburg, intracutane Aolaninjektionen mit Erfolg als Provokationsverfahren bei chronischen Gonorrhöen verwenden. Die durch Milchinjektion gesetzten Herdreaktionen machen natürlich nicht am gemeinten Entzündungsherd halt, sondern es wird jede bestehende Entzündung zu erhöhter Aktivität gebracht. Dieses Aufflackern kann bei mangelnder Vorsicht unter Umständen auch unangenehme Folgen z. B. durch Aktivierung von tuberkulösen Prozessen nach sich ziehen. Diese Gefahr besteht allerdings auch bei spezifischer Vaccinationstherapie z. B. der Gonorrhöe. Von sonstigen unerwünschten Nebenerscheinungen seien die manchmal am Ort der Injektion auftretenden Schmerzen, die einige Stunden nach der Injektion beginnen, erwähnt. Doch sind auch recht heftige Schmerzen schon am Tage nach der Injektion meist erträglich oder völlig geschwunden. Von einigen Seiten (Oppenheim, Sachs) wird über anaphylaxieähnliche Zustände nach Milchinjektion berichtet. Ich selbst konnte gleichfalls einen solchen Fall beobachten. Unmittelbar nach der Injektion stellen sich in solchen seltenen Fällen asphyktische Beschwerden ein, es kommt zu Cyanose, und in besonders heftigen Fällen können auch Ödeme der Augenlider, ja der ganzen Gesichtshaut eintreten. Meist gehen die Anfälle in kurzer Zeit vorüber. Ein Todesfall wurde meines Wissens nicht beobachtet, ebenso niemals bleibender Schaden. Ob solche Fälle als echte Anaphylaxie im serologischen Sinne anzusprechen sind, ist deshalb fraglich, weil ihr Auftreten nicht an eine wiederholte Injektion gebunden ist. Der von mir beobachtete Anfall trat bei der ersten Milchinjektion auf. Es handelt sich nach meiner Meinung mehr um primär eiweißüberempfindliche Patienten, bei denen meist irgendein weiterer Umstand sich dazu gesellt, um den bedrohlichen Erscheinungskomplex, der vor allem auf Herzinsuffizienz beruht, hervorzurufen.

Bei geeigneter vorsichtiger Applikation und vor allem Auswahl der Fälle nur nach genauer Untersuchung des Herz- und Gefäßsystems



werden solche Zufälle wohl jedenfalls zu den größten Seltenheiten gehören, und wenn man deren Möglichkeit als Kontraindikation gegen die Milchbehandlung auffassen wollte, müßte man vor allem auch von jeder spezifischen intravenösen Vaccinebehandlung absehen, da sich hier eher häufiger auch recht ausgesprochene Überempfindlichkeitserscheinungen einstellen können. Die neueren Mittel, Aolan und Caseosan, sollen nach Angabe der Autoren niemals Schockwirkungen im Gefolge haben. Nach meiner Anschauung könnten als Grund hierfür vor allem quantitative Fragen eine Rolle spielen. Übrigens wurde bereits z. B. nach Caseosanbehandlung über anaphylaxieähnliche Anfälle berichtet.

Bezüglich der therapeutischen Wirkung kommen in erster Linie die Geschlechtskrankheiten, weniger die Dermatosen in Betracht. Schon in der ersten Mitteilung berichteten Weiß und ich über 32 mit Milchinjektionen behandelte Epididymitisfälle, bei denen ausnahmslos günstiger Einfluß zu konstatieren war. Von späteren, meist zustimmenden Arbeiten ist die ausführlichste die von Gellis und Winter im Jahre 1918 im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis erschienene Arbeit über Milchinjektionsbehandlung gonorrhoischer Komplikationen. Von besonderer Wichtigkeit ist diese Arbeit deshalb, weil die Autoren einerseits 60 Epididymitisfälle ohne besondere Auswahl der Reihe nach, wie sie in der Station einliefen, mit Milch behandelten und andererseits genaue statistische Daten über den Behandlungseffekt mitteilten. Die Autoren fingen mit ungefähr 5 ccm an und injizierten in ca. 5tägigen Intervallen bis höchstens 8 ccm. Meist sahen sie entsprechend unseren Angaben schon am ersten Tag subjektive Besserung. In 32 von 60 Beobachtungen, also in mehr als der Hälfte der Fälle genügten 1—2 Injektionen zur völligen Rückbildung der Epididymitis. In 10 Fällen wurden 3 Milchinjektionen verabreicht. Nur in solchen Fällen, wo besondere Komplikationen vorlagen, oder dort, wo versucht wurde, die bereits rückgebildeten entzündungslosen Infiltrationsreste noch zum weiteren Schwinden zu bringen, wurden 4—5 Injektionen ausgeführt. Im Durchschnitt aber kann der Entzündungsprozeß nach 2. höchstens 3 Injektionen als abgelaufen gelten. Die Behandlungsdauer betrug 3—15 Tage.

Von Wichtigkeit in praktischer und theoretischer Hinsicht erscheint mir die Tatsache, daß bei Milchbehandlung nicht nur die Nebenhodenentzündung, sondern auch die gleichzeitig bestehende Urethritis ant. und post. günstig beeinflußt wird, ja, wie Weiß und ich in vielen Fällen konstatieren konnten, zur völligen Ausheilung kommen kann. Gellis und Winter konnten bei 31 von 60 ausschließlich mit Milch behandelten Epididymitisfällen völlige Heilung auch der Urethritis konstatieren. Der Urin war, wie die Autoren wörtlich sagen, in beiden Portionen klar und blieb es auch nach Verabreichung provozierender Silber- oder



Kupferlösung. Sekret war nicht nachweisbar. Es handelte sich bei diesen Fällen, wie erwähnt, durchaus nicht um ausgesuchte Patienten, sondern es wurde jeder Fall von Epididymitis, der in das Militärspital eingeliefert wurde, der Milchbehandlung unterzogen. Von Interesse sind die Angaben der Autoren bezüglich der Anzahl der zur Heilung der neben Epididymitis bestehenden Urethritis notwendigen Injektionen. Von mit 1 und 2 Injektionen behandelten Epididymitis-Urethritis-Fällen heilte ungefähr die Hälfte ohne weitere Behandlung, dagegen heilten von 10 mit 3 Injektionen behandelten Fällen nicht weniger als 8 völlig, so daß keinerlei weitere Behandlung notwendig war. Ähnlich steht das Verhältnis bei mit 4 Injektionen behandelten Fällen, während eine weitere Erhöhung der Anzahl keine Verbesserung des Perzentsatzes bringt. Auch meine Erfahrungen gehen dahin, daß 3—4 Injektionen die besten Resultate liefern. Eine Erklärung des günstigen Behandlungseffektes auf Urethritis bei gleichzeitig bestehender Epididymitis fehlt vorerst. Man kann nur die allgemeine unpräjudizierende Behauptung aufstellen, daß durch Milchbehandlung der gute Einfluß, den eine entstehende Epididymitis sehr häufig auch spontan auf Urethritis ausübt, bedeutend verstärkt und nachhaltiger wird.

In zweiter Linie konnten wir die günstige Wirkung von Milch bei gonorrhoischer Arthritis feststellen. Baldiges Aufhören der Schmerzen, rasches Abklingen der Entzündungssymptome nach deren anfänglicher Zunahme, Ausheilung ohne jegliche Bewegungseinschränkung war hier die Regel. Ich möchte Ihnen auch hier wieder kurz aus der Sammlung von Gellis und Winter einen Fall skizzieren, den ich für besonders charakteristisch ansehe. Akut arthritisches Ellbogengelenk, heftigste Schmerzen beim geringsten Bewegungsversuch auch der Finger. Ungefähr 12 Stunden nach 4 ccm Milch vollständig schmerzlos, am nächsten Tag Schwellung und Rötung abgeklungen und nur geringe Streckungsbehinderung. Nach 5tägigem Intervall 5 ccm Milch. Am nächsten Tag war das Gelenk vollkommen frei, von normaler Konfiguration. Wenn natürlich auch nicht alle Fälle so auffallend prompt reagierten, war doch so gut wie ausnahmslos eine überaus günstige Wirkung zu konstatieren.

Die dritte Gruppe von Beobachtungen betrifft Fälle von Periurethritis, wo ja eine die Lokalbehandlung unterstützende Therapie besonders begrüßt werden muß. Unter ziemlich zahlreichen Fällen konnte ich ausnahmslos Tendenz zur Rückbildung der periurethritischen Entzündungsherde und Infiltrate konstatieren. Wieweit die betreffenden Herde zur Rückbildung zu bringen sind, hängt natürlich von Dauer und Intensität des Prozesses ab. In einzelnen Fällen konnten sowohl wir als Gellis und Winter sogar restlose Heilung erzielen. In anderen Fällen blieben kleine Infiltrate zurück. Jedenfalls aber hat es den Anschein,



als ob durch die Milchbehandlung die Gefahr von Strikturenbildung auf dem Boden früherer periurethritischer Abscesse vermindert werden kann.

Auch bei Prostatitis und besonders bei deren akutester parenchymatöser Form ist fast ausnahmslos Erfolg zu erzielen. Freilich ist auch hier der Grad des zu Erreichenden je nach dem betreffenden Fall verschieden. Die subjektiven Beschwerden, Harnverhaltung und Harndrang, nehmen meist schon einige Stunden nach der Injektion in erfreulicher Weise ab. Auch die palpable Schwellung bildet sich während der Injektionsbehandlung in der Mehrzahl der Fälle zurück, Erweichung und Entleerung per urethram erfolgt relativ rasch, und es ist oft in auffallend kurzer Zeit die Prostatitis der Lokalbehandlung zugänglich. In seltenen besonders günstigen Fällen sahen wir ebenso wie bei der Epididymitisbehandlung auch die gleichzeitig bestehende Urethritis mit der Prostatitis ausheilen. Doch sehe ich den Wert der Milchbehandlung nicht so sehr in diesen besonderen Erfolgen, sondern darin, daß quälende subjektive Beschwerden rasch nachlassen und die entsprechende Lokalbehandlung in viel kürzerer Zeit einsetzen kann, als dies ohne Milchbehandlung möglich wäre.

Die unkomplizierte Urethritis zeigt meist keine besondere Beeinflußbarkeit durch Milch. Besonders die Urethritis ant. wird in ihrem Verlauf durch Milch allein ebensowenig wie durch spezifische Vaccine nennenswert geändert. Bei akuten Entzündungen der hinteren Harnröhre allerdings sieht man oft günstige subjektive Beeinflussung, Aufhören des quälenden Harnzwanges und eventuell bestehender terminaler Hämaturie, wodurch gleichfalls wenigstens die Möglichkeit gegeben ist, früher mit der Lokalbehandlung zu beginnen. Aber besonders auffallende Besserung des Urinbefundes oder gar Heilung wie häufig bei gleichzeitig bestehender Epididymitis sahen wir bei Urethritis ohne Komplikationen nie, was mir auch in theoretischer Hinsicht von Interesse zu sein scheint. Im Gegensatz dazu wird die Blennorrhöe des Auges bei der die Milchbehandlung von L. Müller und Thanner eingeführt wurde, in meistens günstiger, oft verblüffender Weise beeinflußt. Das Referat Pillats über die Erfolge dieser Behandlungsart bei einer Blennorrhöeepidemie, das im Vorjahr erstattet wurde, gibt davon Zeugnis von um so größerem Gewicht, als die Klinik dem neuen Behandlungsverfahren anfangs sehr skeptisch gegenübergestanden ist. Pillat machte genaue Gonokokkenuntersuchungen von 6 zu 6 Stunden. Nach an zwei aufeinanderfolgenden Tagen gegebene Milchinjektionen waren die Gonokokken oft von der Bindehaut des Bulbus schon völlig geschwunden. An der Bindehaut des Lides schwanden sie erst später nach einer 3. und 4. Injektion am 4. und 5. Krankheitstage. Was mit 4 Injektionen nicht zur Heilung kam, war auch durch weitere Injektionen nicht mehr zu beeinflussen. Für diese bedeutende Differenz des Effekts



zwischen der Gonorrhöe der Augen- und der Urethralschleimhaut gibt es heute noch keine plausible Erklärung. Jedenfalls spricht auch diese Tatsache dafür, daß es weder das Fieber noch die Leukocytose allein ist, die die Heilwirkung verursachen. Es zeigt sich hier wieder als Charakteristicum dieser Behandlungsart gegenüber der Chemotherapie, daß es nicht allein auf die Ätiologie des Entzündungsprozesses ankommt, sondern daß bestimmte noch ungeklärte physiologische Momente es bewirken, daß dieselbe Therapie gegenüber dem gleichen Erreger bei Epididymitis oder Augenblennorrhöe von ausgezeichnetem, bei Urethralgonorrhöe von geringem oder gar keinem Einfluß ist.

Es wurde öfter die Frage ventiliert, ob sich für die Gonorrhöebehandlung Milch resp. ein anderes unspezifisches Proteinpräparat oder spezifische Vaccine besser eignet. Ich habe mich bemüht, Vergleiche zwischen Vaccine und Milchbehandlung zu ziehen. Wir hatten nicht zu selten Gelegenheit, während der Kriegszeit Fälle mit Milch zu behandeln, die von anderer Seite bereits mit Vaccine vorbehandelt waren. Andererseits versuchte ich in Fällen, wo die Milchbehandlung nicht genügend zu wirken schien, spezifische Vaccine. Das Resultat dieser Vergleiche war ein für die Milchbehandlung nur günstiges. Um mich kurz zu fassen kann ich die richtig angewendete Milchinjektionsbehandlung als mindestens vollständig gleichwertig der optimal dosierten intravenösen Vaccinebehandlung an die Seite stellen. Und sie ist jedenfalls der intramuskulären Behandlungsmethode mit Vaccine überlegen. Das Moment unangenehmer allgemeiner Begleiterscheinung ist bei intravenöser Vaccinebehandlung durchschnittlich zumindest in gleichem Grade vorhanden wie bei Milchbehandlung, ja man kann sogar, wenn die Dosis für den betreffenden Fall zu hoch war, recht unangenehme Folgezustände bei intravenöser Vaccinebehandlung erleben. Man muß daher viel mehr als bei Milchbehandlung bei intravenöser Vaccinebehandlung tastend die richtige Dosis suchen, wodurch oft einige Tage Zeit versäumt werden. Da erscheint es mir für den Patienten schon besser, die rasch vorübergehenden lokalen Beschwerden nach Milchinjektion mit in den Kauf zu nehmen. Die Stellung der Autoren zu dieser Frage ist noch nicht geklärt. Luithlen z. B. zieht spezifische Vaccine vor, zum Teil aus dem Grunde, weil man, wie er sagt, nicht weiß, was mit der Milch im Organismus geschieht. Ich bin nun wohl der Meinung, daß dies kein stichhaltiger Grund sei, da man dies ja auch von spezifischen Vaccinen nicht weiß. Dagegen muß ich mich gegen die Ansicht aussprechen, daß Artigon wegen Bildung eventueller spezifischer Antikörper vorzuziehen sei. Für diese Ansicht ist bisher nichts als theoretische Überlegung als Beweis geführt worden. Weiß wieder behandelt kombiniert mit Milch und Vaccine. Ich habe mich von einem Vorteil dieser Methode gegenüber der reinen Milchbehandlung noch nicht über-



zeugen können. Um nicht mißverstanden zu werden, möchte ich aber besonders betonen, daß der Standpunkt, den ich bei akuter Gonorrhöe, wo meist nicht mehr als 2—3 Milchinjektionen notwendig sind, einnehme, nicht zu verallgemeinern ist, und daß bei chronischen Erkrankungen, z. B. Tuberkulose, das spezifische Tuberkulin schon deswegen vorzuziehen ist, weil häufige Milchinjektionen in der wirksamen Dosis eine schließlich sicher störende eiweißkonsumierende Wirkung ausüben können, die als Gegengewicht gegen den günstigen Einfluß auf den Entzündungsprozeß in die Wagschale fällt.

Um Ihnen ein Bild über die Wirkung der Milchinjektionsbehandlung des Bubo bei Ulcus venereum zu entwerfen, halte ich es für geeignet, die Resultate, die ich bei einer Reihe ohne besondere Auswahl in ausschließliche Milchbehandlung übernommenen Bubofällen erhielt, kurz zu schildern. Hier muß man zwei Gruppen von Bubonen unterscheiden. Einesteils die akut geröteten, schmerzhaften, teils schon fluktuierenden Bubonen, die schon auf der Höhe der Entzündung stehen, andererseits die kaum geröteten, nicht tastbar erweichten und weniger schmerzhaften Fälle, von denen ein Teil überhaupt torpider verläuft. Bei den akuten Fällen fällt auch hier wieder wie bei Epididymitis besonders das förmlich schlagartige Aufhören des Entzündungsschmerzes bald nach der Injektion auf. Rötung und Schwellung nehmen vorerst meist zu, und auch der Verflüssigungsprozeß macht gewöhnlich sichtbare Fortschritte. Bald darnach aber setzt rasche Rückbildung ein. Bei 17 Fällen dieser Gruppe war der Bubo bei durchschnittlich 3—4 Injektionen zu 5—6 ccm in durchschnittlich 14 Tagen vollständig geheilt. Die längste Behandlungszeit betrug 24 Tage mit 6 Injektionen, die kürzeste 4 Tage mit einer Injektion. Die zweite Gruppe von 8 weniger akuten Fällen brauchte durchschnittlich 21 Tage zur völligen Rückbildung bei im Durchschnitt 5 Injektionen. Kürzeste Behandlungszeit 19, längste 23 Tage. Auch hier wurde der Verflüssigungsprozeß anfangs beschleunigt. Manchmal entstand auf der Höhe des Erweichungsprozesses eine kleine Perforation. Es ist wohl fast nie nötig, diese Perforation zu erweitern. Durch weitere Milchinjektionen kommen auch diese Fälle meist zur Rückbildung. Von sämtlichen 25 Fällen mußte ein einziger incidiert werden, da hier nach Abklingen der akuten Entzündungserscheinungen ein Erweichungsherd resistierte, der sich nicht weiter aufsaugte. Manchmal stellt sich nach anfänglicher Rückbildung nach der ersten Infektion ein Rezidiv mit frischer Rötung und Schmerz ein. Durch weitere Injektionen werden auch diese Fälle meist rasch zur Heilung gebracht. Als wirksame Dosis hat sich mir fast ausnahmslos 5—6 ccm Milch erwiesen. Über ähnliche Erfolge wurde seither von vielen Seiten berichtet. So wenig wie die unkomplizierte Urethritis ist das Ulcus molle ohne gleichzeitigen Bubo durch Milch nachhaltig beeinflußbar. Doch glaube ich einen



deutlichen Einfluß auf das Geschwür dann meistens konstatieren zu können, wenn gleichzeitig Bubo besteht, der auf Milchinjektion gut reagiert. Es liegt hier also ein ähnliches Verhältnis vor wie zwischen Urethritis und Epididymitis.

Ich möchte an dieser Stelle, ehe ich zur Proteinbehandlung der Syphilis übergehe, über die Therapie von Gonorrhöe und Bubo mit aus Milch bereiteten Präparaten sprechen. Ich glaube mich um so kürzer fassen zu können, als die Wirkung dieser Präparate prinzipiell die gleiche ist und ein endgültiges Urteil, wie die Präparate sich praktisch im Verhältnis zu Milchinjektionen bewähren, erst gefällt werden kann, wenn eine genügende Anzahl Vergleichsuntersuchungen vorliegt. In Betracht kommen vorläufig für unser Fach vor allem Aolan und Caseosan. Das Aolan besteht nach Angaben der Fabrik Beiersdorf aus keim- und toxinfreiem Milcheiweiß, das nach Angaben von E. F. Müller, Hamburg, dargestellt wurde. Dieser Autor ist der Ansicht, daß die in der Milch vorhandenen Bakterien und deren Toxine, wie dies auch schon früher von anderen Autoren angenommen wurde, zum Teil bei den Wirkungen auch sterilisierter Milch beteiligt sind, und daß andererseits bei den Milchinjektionen auch durch die Bakterien fermentativ abgebautes Eiweiß, Ptomain, wirksam ist, daß aber die durch diese Stoffe hervorgerufenen Wirkungen nur als störende Nebenwirkungen und nicht therapeutisch in Betracht kommen. Über die Darstellung des Aolans ist nichts Näheres bekannt, und es wäre der Frage jedenfalls nachzugehen, inwieweit der Unterschied zwischen Milch- und Aolannebenwirkung, die sich in geringerem Fieber und anaphylaktischen Effekten sowie geringerer lokaler Schmerzhaftigkeit bei Aolan äußert, auf quantitativen Differenzen beruht. Von Aolan werden im allgemeinen 10 bis 20 ccm intramuskulär gegeben. Ich wiederhole, daß die mit etwa 3 Einspritzungen von 10 ccm Aolan erzielten Wirkungen bei Epididymitis und Bubo ganz ähnlich wie die von uns bei Milchinjektionen beobachteten beschrieben werden. Wenn es sich bei entsprechenden Vergleichsuntersuchungen weiter herausstellt, daß auch bei Beobachtung entsprechend quantitativer Verhältnisse das Aolan therapeutisch tatsächlich von gleicher Wirksamkeit ist ohne die manchmal störenden Nebenwirkungen der Milch, dann ist dieses Präparat sicherlich als Fortschritt zu begrüßen.

Daß Aolan nach Müller in kleinen Mengen von 1—2 Dezi intracutan injiziert provokatorisch, ähnlich wie intravenöse Vaccineinjektion bei Gonorrhöe wirkt, möchte ich hier nochmals als interessante Feststellung erwähnen, die gewiß auch von praktischem Wert wäre. Übrigens hat der Autor weiterhin festgestellt, daß durch solche Intracutanbehandlung mit kleinsten Mengen auch therapeutische Wirkungen zu erzielen sind. Dieser Behandlungsmodus wäre vielleicht dann am Platz, wenn häufigere



Behandlung in Frage kommt. Insbesondere denke ich hier an eine die Lokalbehandlung unterstützende Therapie der unkomplizierten Urethritis.

Das Caseosan wird nach Angaben von Lindig von der Fabrik Heyden dargestellt. Es handelt sich um eine sterilisierte Caseinlösung mit etwa 5% Caseingehalt. Das Caseosan wird entweder intravenös von $^1/_4$—1 ccm steigernd gegeben, wobei bei der Wiederholung der Injektion die Leukocytenzahl zu berücksichtigen ist oder intramuskulär, bzw. subcutan, wobei mit ca. $^1/_4$—1 ccm begonnen und bis zu etwa 10 ccm die Dosis gesteigert werden kann. Genauere Angaben über die Dosierung, die sich individuell sehr verschieden gestaltet, macht Zimmer. Das Anwendungsgebiet des Caseosans ist dasselbe wie das der Milch, auch wurde dieses Präparat bei Frauengonorrhöe und Adnexerkrankungen mit günstigem Erfolge verwendet. Nebenerscheinungen, die als geringer geschildert werden wie bei Milchinjektion, fehlen besonders bei intravenöser Darreichung durchaus nicht völlig. Auch bezüglich dieses Präparates sind zu einem endgültigen Urteil noch genaueste Vergleichsuntersuchungen notwendig. Für solche Vergleiche dürfte sich im allgemeinen der venerische Bubo wegen seiner Häufigkeit und des meist recht gleichmäßigen Verlaufes besonders eignen.

Über die Verwendung der Heteroproteintherapie bei Lues kann ich leider nur wenig Reales berichten, da wir hier über einige, allerdings vielversprechende Anfänge noch nicht hinausgekommen sind. Und doch ist es meine Überzeugung, daß gerade hier allen jenen therapeutischen Bestrebungen, die die Selbstheilungstendenz des Organismus zu unterstützen berufen sind, ein vielleicht gleichberechtigter Platz neben der spezifisch eingestellten Chemotherapie zukommt. Weiß doch jeder Syphilidologe, daß so mancher Fall von Lues nach minimalen Quecksilber- oder sogar nur Jodgaben durch Jahrzehnte bis zu seinem Lebensende frei von Erscheinungen bleiben kann. Und jeder von uns hat die Empfindung, daß für diesen günstigen Ausgang das verwendete Heilmittel nicht in der Weise verantwortlich gemacht werden kann, daß etwa durch seine chemische Valenz alle Spirochäten direkt vernichtet wurden. Es herrscht bei Betrachtung solcher Fälle allgemein die Überzeugung vor, daß man mit der Therapie höchstens den Anstoß zu einer glücklich verlaufenden Selbstheilung der Erkrankung geben konnte. Eine Steigerung dieser Selbstheilungstendenz müßte nach dieser Überlegung unser höchstes therapeutisches Ziel sein. Ferner ist es gleichfalls Gemeinwissen aller, daß durch heftige fieberhafte Infektionskrankheiten bestehende Syphilissymptome günstig beeinflußt werden können. Daß eine solche Beeinflussung nicht nur vorübergehender Natur zu sein braucht, dafür scheinen die interessanten statistischen Zusammenstellungen von Piltz und Mattauschek zu



sprechen, wonach bei mehreren hundert Fällen von spät latenten Luetikern, die bald nach der Infektion eine fieberhafte Krankheit durchgemacht hatten, in späteren Jahren niemals Symptome von Paralyse folgten, während eine große Reihe gleichzeitig daraufhin untersuchter Paralytiker ausnahmslos eine solche fieberhafte Attacke in der ersten Zeit nach der luetischen Infektion vermissen ließen. Aus derselben Perspektive sind vielleicht auch Fälle von anscheinend echten Reinfektionen zu betrachten, die, wie ich bereits berichten konnte, nach sicher völlig unzulänglicher Salvarsan-Quecksilberbehandlung bereits generalisierter Lues sich dann einstellen können, wenn die Salvarsan- oder auch Quecksilberinjektion mit langdauernder, hochfiebernder Intoxikation einhergegangen ist. Schließlich deuten auch die therapeutischen Erfolge, die Planer und ich bei ausschließlicher Behandlung von Tertiärfällen mit Organluetin Klausner erzielten, und über die wir vorläufig nur kurz berichteten, in diese Richtung. Auch die günstige Beeinflussung von Paralyse durch akute heterologe Infektionen z. B. Erysipel, die den Ausgangspunkt zur Tuberkulin- und in neuester Zeit Malariatherapie Wagners bildeten, mag in gleichem Sinne zu verwerten sein.

Alle diese Beobachtungen und Überlegungen drängten mich förmlich, zusammen mit den bei den verschiedensten anderen Entzündungen mit Proteintherapie gemachten günstigen Erfahrungen dazu, einen Versuch mit begleitender Proteintherapie bei der chemotherapeutischen Behandlung frühsyphilitischer Fälle zu empfehlen. Bisher wurde jedoch, ich darf wohl sagen, auffallenderweise, gerade über dieses Gebiet nur wenig veröffentlicht. Kyrle berichtete über auffallend rasches Negativwerden der Wassermannreaktion bei Milchbehandlung und gleichzeitigen mäßigen Quecksilbergaben. Auch die Liquorbefunde verbesserten sich bei dieser Behandlung oft in erheblichem Grade. Die klinischen Erscheinungen gingen rasch zurück. Über günstige Erfahrungen mit begleitender Milchtherapie bei hereditärer Lues berichtet Stückgold, und Scherber sah einerseits Provokation der Wassermannreaktion durch Milch, andererseits rasches Negativwerden positiver Fälle durch begleitende Milchinjektionen. Klinische Beeinflussung bestehender Herde durch Milch allein ist nach diesem Autor kaum zu erzielen, doch wirkt fieberhafte Milchinjektion auch diesbezüglich nach Scherber sehr günstig, wenn sie gleichzeitig mit spezifischer Therapie angewendet wird. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang die Angabe L. Müllers über rascheren Ablauf von Rezidiven nach Keratitis parench. bei Milchbehandlung. Der Grund, warum die Proteinbehandlung der Frühlues nicht mehr das Interesse der Dermatologen in Anspruch genommen hat, liegt vielleicht zum Teil darin, daß wir einerseits seit einem Jahrzehnt im Salvarsan ein so dominierendes Chemotherapeutikum haben, wie es



in ähnlicher Weise bei keinem anderen Entzündungsprozeß bekannt ist, und andererseits eventuelle günstige Beeinflussungen durch Proteintherapie im Sinne einer Prophylaxe gegen Späterkrankungen erst nach jahrelanger Beobachtung im Vergleiche mit reichlichem Kontrollmaterial erschlossen werden können. Und nur auf solche Dauerheilungen und nicht auf symptomatische Wirkung richtet sich ja jede neue Bestrebung nach Weiterbildung der Syphilistherapie. Ich glaube jedoch, daß es gar nicht notwendig ist, jahrzehntelang zu warten, bis ein Urteil von Wert gefällt werden kann. Meine Überzeugung ist vielmehr, daß die Wassermannreaktion, Liquoruntersuchung sowie klinische Beobachtung bezüglich Rezidiven und Reinfektionen uns in den Stand setzen, schon nach relativ kurzer Zeit, vielleicht schon nach 3—4 Jahren, ein sicheres Urteil zu erhalten über den Wert begleitender Proteintherapie neben spezifischer Behandlung. Ich stelle mir vor, daß man vielleicht am raschesten zu einem objektiven Urteil gelangen könnte, wenn an mehreren Stellen gleichzeitig etwa je 100 Fälle sekundärer Lues mit Exanthem von ungefähr gleicher Art mit Salvarsan und Protein und eine entsprechende Anzahl von Fällen mit Salvarsan allein behandelt, und dann periodisch durch einige Jahre die notwendigen serologischen und klinischen Untersuchungen durchgeführt würden. Die Verteilung des Materials zum Studium an mehreren Stellen halte ich nicht nur zwecks möglichst objektiver Beurteilung dieser so wichtigen Frage für vorteilhaft, sondern vor allem auch deshalb, weil nur genaueste Dauerbeobachtung und periodisch durchgeführte Untersuchungen ein Urteil von wirklichem Wert ermöglichen und die konsequent durchzuführenden Wiederbestellungen und Untersuchungen der Patienten bei zu großem Material notorisch an der technischen Frage immer wieder scheitern.

Von Hautkrankheiten kommen für die Milchtherapie vor allem infektiöse Prozesse in Betracht. Schon in meiner ersten Mitteilung konnte ich über günstige Wirkungen der Milchinjektionsbehandlung bei tiefer Trichophytie und staphylogenen Hauterkrankungen kurz berichten, Erfolge, die von anderer Seite z. B. Kraus, Dziembowsky bestätigt wurden. Ich selbst habe praktisch die Milchtherapie bei Trichophytie nicht in größerem Maßstabe geübt, da der therapeutische Index mir bei spezifischer, richtig eingestellter Trichophytinbehandlung günstiger erschien. Weitergehende Anwendung fand die Milchinjektionsbehandlung bei Erysipel, wo sie von Dziembowsky, Turnheim, Reichenstein u. a. empfohlen wurde. Als besonders auffallendes Faktum sei die Angabe von Leiner erwähnt, wonach Pityriasis rosea nach einer Milchinjektion in ganz wenigen Tagen zur völligen Abschuppung und Heilung gelangt. Reichlichere Verwendung wegen ihrer geringeren allgemeinen Nebenwirkungen finden besonders bei derma-



tologischen Erkrankungen die Milchpräparate, z. B. Aolan. Zahlreiche Autoren berichten über auffallend günstige Erfahrungen mit Aolan bei der Hautpilzerkrankung. Bei einem Material von über 175 Fällen von Trichophytia profunda et superficialis wurde von Reese nach drei Injektionen von je 10 ccm Aolan fast stets Heilung konstatiert. Hanns Müller, der allerdings nur 5 ccm injizierte, brauchte ungefähr die doppelte Anzahl von Injektionen. Wichtig ist, daß nach den Angaben dieser Autoren auch bei schweren Fällen Rückfälle nicht eintraten, obwohl irgendwelche Lokalbehandlung bis auf heiße Umschläge unterlassen wurde. Auch oberflächliche Herde von Trichophytie reagierten günstig, jedoch waren häufigere Injektionen notwendig. Ähnlich gute Erfolge werden bei staphylogenen Hauterkrankungen erzielt. Ob Aolan oder ein ähnliches Präparat, Terpentin oder Vaccine sich besser zur Behandlung infektiöser Hauterkrankungen eignet, darüber wären eingehende objektive Vergleichsuntersuchungen wohl dringendst notwendig. Ob auch die intracutane Anwendung durch Erzeugung von 1—2 Quaddeln ganz ähnliche Heileffekte im Gefolge hat, wie von E. F. Müller, Hamburg, Hanns Müller, Leipzig, angegeben wird, muß gleichfalls noch an größerem Material vergleichend geprüft werden. Wir hätten meiner Meinung nach mit dieser Anwendungsart ein ganz besonders einfaches und ungefährliches dermatotherapeutisches Verfahren.

Meine Herren! Ich habe versucht, Ihnen einen kurzen Überblick über den Stand der Protein- und speziell Milchtherapie im Gebiet der Haut- und besonders der Geschlechtskrankheiten zu geben. Die zukünftige Forschung auf diesem Gebiete wird vor allem drei Aufgaben gerecht werden müssen. In erster Linie sind chemische, insbesondere chemisch-physikalische Studien zur weiteren Verbesserung der Präparate und Auffindung neuer, gleichmäßig und kräftig wirksamer möglichst ungiftiger Mittel notwendig. Ferner auch weiterhin genaue klinische Prüfung des therapeutischen Effektes und darauf bauend Festsetzung von Dosis, Indikation und Kontrainidikation. Schließlich, aber nicht zuletzt die tiefere theoretische Erforschung des biologischen Geschehens. Wenn ich in diesem Referat auf Grund der auffallendsten klinischen Erscheinungen die durch die Injektion bewirkte allgemeine und lokale Entzündungssteigerung als ursächliches Moment des Heileffektes fast ausschließlich in Betracht zog, so bin ich mir dessen voll bewußt, daß mit diesem Erklärungsversuch wohl eine Forschungsrichtung, aber auch nicht mehr gegeben ist. und daß noch jahrelanges Mühen notwendig sein wird, um den Wirkungskomplex ganz zu verstehen. Heute schon glaube ich sicher annehmen zu dürfen, daß außer dem Faktor der Entzündungssteigerung noch manche andere bisher nicht gewürdigte Momente in Betracht kommen. Auf ein solches Moment möchte ich anhangsweise hier noch besonders aufmerksam machen.

Ich habe seinerzeit über eine eigentümliche Wirkung von Seruminjektionen in die Nachbarschaft von Entzündungsherden berichtet. Nebst günstigem Einfluß auf den Ablauf akuter sowie chronischer Entzündungen wurde von mir als auffallendstes Moment die in allerkürzester Zeit nach der Injektion einsetzende Schmerzstillung hervorgehoben. Die mitgeteilten Erfahrungen wurden von anderen Seiten bestätigt und z. B. von Saudek die Behandlung von Epidydimitis mit Seruminjektionen unter die Scrotalhaut empfohlen. Ich dachte vorerst diesen Effekt durch eine Art chemotaktischer Wirkung des Entzündungsherdes auf das eingespritzte Serum erklären zu können; weiter fortgeführte Untersuchungen in Gemeinschaft mit Straßberg, über die wir bisher nur ganz kurz in Form einer Diskussionsbemerkung in der Wiener Gesellschaft der Ärzte berichtet haben, zeigten jedoch, daß dieser Erklärungsversuch nicht ausreicht. Wir fanden nämlich, daß einerseits nicht nur Serum, sondern die verschiedensten Flüssigkeiten, Kochsalz verschiedenster Konzentration und auch destilliertes Wasser, kleinste Mengen von Novocain, Adrenalin und verschiedene andere Drogen in ähnlichem Sinne wirken, vor allem aber, daß die Wirkung besonders auf den Schmerz auch dann ganz prompt, beinahe unmittelbar nach der Injektion eintrat, wenn die Injektion durchaus nicht in der Nachbarschaft, sondern an entfernten Orten ausgeführt wurde. Besonders günstig erschien uns die dem Entzündungsherd entsprechende Stelle der gegenüberliegenden Körperhälfte. Wir konnten auf diese Weise einen schmerzhaften Bubo, Epidydimitis, Arthritis, Infiltration nach paravenöser Salvarsaninjektion usw. der rechten Seite in den allermeisten Fällen auch dann ganz prompt im Sinne der Schmerzstillung beeinflussen, wenn wir linkerseits subcutane Injektionen von Serum oder Kochsalzlösung ausführten. Meist war der Patient einige Minuten nach der Injektion schmerzfrei. Es handelt sich dabei nicht um eine anästhesierende Wirkung im gewöhnlichen Sinne, da Schnitt oder Stich ebenso schmerzhaft empfunden wurde wie vor der Injektion, sondern nur um eine elektive Stillung des Entzündungsschmerzes. Eine solche, förmlich sofort einsetzende Wirkung auf den Entzündungsschmerz konnte ich häufig auch bei intracutaner Injektion weniger Dezi Milch an vom Entzündungsplatz entfernter Körperstelle beobachten. Wir sind erst mit der experimentellen Bearbeitung dieser sicher sehr auffallenden Erscheinung beschäftigt, und ich möchte mich mit diesen wenigen Andeutungen begnügen und nur noch hinzufügen, daß es sich unserer Auffassung nach wohl kaum um etwas anderes als um Wirkungen, die auf nervöser Bahn fortgeleitet sind, handeln kann. Ich erwähne diese unsere Befunde hier hauptsächlich deshalb, um zu zeigen, daß wohl noch verschiedene, uns noch ganz unklare Momente bei der Wirkung der Injektionstherapie mitspielen dürften.

Vieles ist noch zu erforschen. Wir stehen erst am Anfang. Vielfach handelt es sich erst um tastende Experimente. Aber die Wahl der Proteintherapie, wenige Jahre nach den ersten systematischen Versuchen, als ein Hauptthema dieses Kongresses zeigt mir erst heute, wie recht ich vor einiger Zeit hatte, als ich glaubte einen ganz eigenartigen Pauschalangriff gegen die Proteinkörpertherapie energisch zurückweisen zu müssen. Diese Therapie und alle ähnlichen therapeutischen Bestrebungen sind keine Modebehandlung. Sie sind wohl heute schon als eine unentbehrliche, ja als eine Entzündungstherapie katexochen aufzufassen. Und ich glaube sagen zu können, daß gerade das Gebiet der Venerologie und Dermatologie mit ihren leicht verfolgbaren und oft gleichmäßig verlaufenden Entzündungsvorgängen jene Disziplin ist, die in erster Linie berufen wäre, mitzuwirken, daß — um einen Satz meines erwähnten Abwehrartikels zu wiederholen — aus dem uns vorgeworfenen noch unsicherem Tasten bald ein sicheres Greifen werde.

Diskussion.

Herr **Müller**-Hamburg führt aus, daß er nach weitgehenden Untersuchungen zu der Annahme gekommen sei, daß jeder dem Körper einverleibte Fremdstoff, gleichviel, ob es sich um lebende oder tote Bakterien, Tiersera oder die Produkte tierischer oder pflanzlicher Organismen handelt (auch die innerhalb des Organismus durch Metallverbindungen usw. entstandenen Organfällungen rechnet er dazu), eine Abwehrreaktion des Körpers gegen diesen Fremdstoff hervorruft, der sich zu einem ganz wesentlichen Teil im Knochenmark abspielt. Er führt aus, daß jede echte Infektion mit selbständig parenteral eingedrungenen Lebewesen unter hauptsächlicher Beteiligung der Knochenmarkfunktion vom Organismus abgewehrt wird und daß es eben möglich ist, durch einen Reiz auf das Knochenmark Änderungen in das Bild des Infektionsvorganges hineinzutragen. Diese Änderungen sind grundlegend für die Bewertung der Proteinkörperwirkung. Nicht was gebessert wird, sondern was geändert wird, ist Versuchen und Überlegungen zugrunde zu legen.

Die Möglichkeit, das Harnröhrensekret bei der Gonorrhöe zu steigern, wird zu erfolgreichen Versuchen bei der Behandlung der Nebenhodenentzündung und besonders der Arthritis gonorrhoica angewendet. Bei der Arthritis gonorrhoica zeigt sich, daß durch Zuführung geeigneter Stoffe, die weder spezifisch den Erregern, noch den Gelenksubstanzen gleichen müssen, in allen Stadien der Arthritis gonorrhoica Einfluß zu gewinnen ist. Nach Gaben von 10 ccm Aolan intramuskulär ist ohne Temperaturanstieg oder sonstige Allgemeinerscheinung, auf die bei spezifischen Vaccinen und knorpelhaltigen Extrakten sogar Wert gelegt wird, ein juckender Schmerz in dem befallenen Gelenk zu bemerken, der etwa eine halbe Stunde anhält und im Anschluß an den es zuweilen auffallend rasch, in Einzelfällen innerhalb der ersten 24 Stunden, zum völligen Verschwinden der manchmal unerträglichen Schmerzen kommt, denen sich eine zurückgehende Schwellung usw. anschließt. Es war dies gerade bei Fällen, die auf Salicyl und interne Mittel gar nicht reagierten, zu beobachten.

Müller kommt zu der Schlußfolgerung, daß Wesen und Wert der Proteinkörpertherapie nicht durch den Stoff beeinflußt werden können, den man dem Körper zuführt, er muß nur als Fremdstoff wirken, um den Reiz auszulösen, und dann



möglichst von selbst zerfallen oder leicht abgebaut werden können, um dem zur vermehrten Leistung angeregten Organismus nicht durch sein Vorhandensein und seine Abbaunotwendigkeit die neugebildeten Energien wieder zu entziehen.

Herr **Ullmann**-Wien. Nach den ausführlichen Mitteilungen Rudolf Müllers, wie sie zum Teil aus den mir unterstehenden Kranken gewonnen wurden, kann ich mich leicht kurz fassen. Wir leiden derzeit an einer Hypertrophie des Heilschatzes insbesondere seit Einführung „unspezifischer Therapien" und wegen der oft unleugbar guten sichtbaren Wirkungen. Es ist also um so mehr Selbstkritik und Kritik und für den Praktiker richtige Auswahl aus allen diesen bereitstehenden Methoden und Mitteln nötig. Technisch benutze ich ausschließlich die subcutane Injektion. Hierdurch wird das gewollte Fieber verlängert, Embolien verhindert und Schmerz oder auch tiefe Absceßbildung und größere Operationen im Falle einer zufälligen Infektion vermieden, was im Kriege wichtig war. Mich hat die Milchtherapie wegen des oft, besonders bei hohen Anfangsdosen, sichtbaren heilkräftigen lokalen Ödems besonders interessiert. Sie hat wohl Analogie mit den physikalisch-mechanisch durch Hitze, Stauung etc. erzeugten lokalen Ödemen. Ich habe das seinerzeit (1903!) als lokale Autoserumtherapie bezeichnet. Das mit Milch parenteral injiziert erzeugte elektiv lokal wirkende Ödem ist nicht sensu strictiori eine Entzündung, sondern ein eigenartiges Phänomen, das ja niemals sich zur förmlichen Cohnheimschen Entzündung, Eiterung, Nekrose usw. steigert. Es wirkt besonders durch Schmerzstillung offenbar antitoxisch durch Verdünnung der Giftstoffe und auf die fixen Exsudate auflockernd und mobilisierend. Am besten wirkt Milch, wohl auch Caseosan, Aolan u. a. Proteinkörper bei den exsudativen Komplikationen der Gonorrhöe, Epididymitis, besonders auch bei Periurethritis, Bartholinitis, Adnexexsudaten der Frauen in den ersten Stadien, jedoch erst nach vollendeter Etablierung der Exsudate zur Resorption, nicht vorher etwa im Kommen oder gar prophylaktisch, das wäre gewagt und unpraktisch, da doch darauf kommende Entzündung natürlich auf Konto der Therapie gebucht würde und vielleicht auch provokatorisch zustande kommt. Deferentitis und Prostatitis in frischer parenchymatöser Form kommen rasch zur Schmelzung und können durch spätere Mischinfektion auch zu septischen Zuständen, Rectalablösung und Operation führen. Narbige ältere Infiltrate werden wenig beeinflußt, z. B. bei Prostatitis, Epididymitis. Weniger wirksam ist die unspezifische Therapie bei Trichophytie, Staphylokokken-Entzündungen, wenigstens bei den hartnäckigen furunkoloiden multiplen Infiltraten. Ich bin da immer für spezifische Therapie mit den gebräuchlichen Vaccinen. Ich bin auch trotz meiner Meinung für die unspezifische Therapie kein Gegner der Arthigons, das mir oft spezifische Abschwächung des gonorrhöischen Prozesses zu erzielen schien. Anaphylaxie in ernster Form habe ich nie unter vielen tausenden Fällen von Injektion beobachtet. Wir leiden an einem Zuviel der guten Heilmethoden. Viele bessern und unterstützen die natürlichen Heilvorgänge, die wenigsten heilen restlos. Viel kommt es auf Meinung, Autosuggestion und Zufall an. Wenn der erste Fall gelingt, behält und gewinnt man meist große Meinung, umgekehrt bei einzelnen Versagern wird man zum Gegner. So ging es mir mit Terpentin. Wenn übrigens diese Injektionen wochenlang fortgesetzt werden müssen, wie Klingmüller für Terpentin angibt, dann werde ich skeptisch und sehe nur Erleichterung des spontanen Ablaufes.

Herr **Luithlen**-Wien. Die klinischen Beobachtungen ergeben, daß man mit den verschiedensten Behandlungen den halben oder einen ähnlichen Erfolg erzielen kann. Die experimentellen Untersuchungen erwiesen, daß die vasokonstriktorischen Eigenschaften des Serums, die O'Connor festgestellt hatte, nicht nur an die löslichen kolloidalen Bestandteile des Serums gebunden sind (H. Handowsky



und E. P. Pick), sondern daß es nur darauf ankommt, daß ein kolloidaler Komplex parenteral zugeführt wird. (Wien. klin. Wochenschr. 1913.) Die Wirkung der kolloidalen Substanz kommt bei den verschiedensten Behandlungen in Betracht. Wir kennen eine reine Kolloidwirkung ohne Zufuhr von Medikamenten — den Aderlaß, oder wir führen kolloidale Komplexe nicht eiweißartiger Natur zu, wie lösliche Stärke oder Gummilösungen. Wir verbinden Kolloid mit Eiweiß bei der Injektion jedes Serums, von Blut, Plasma, Gelatine, Wittepepton, Deuteroalbumosen und aller Bakteriengemische, die der betreffenden Krankheit ferner sind, sowie bei allen Behandlungen, bei denen es zur Aufsaugung von Zerfalleiweiß kommt (Terpentininjektionen, hochdosierte Salzlösungen, Point defeu, Haarseil Fontanelle u. a.). Wir fügen dem kolloidalen Eiweißkomplex eine spezifische Wirkung zu bei der Zufuhr manches Serums und mancher Bakteriengemische der gleichen Art, wie die Krankheitserreger im betreffenden Falle. Wir kombinieren Kolloid + Eiweiß mit Fieber bei Injektion mancher Bakteriengemische, von Tuberkulin, Natrium nucleinicum und Milch. Ganz verschiedene Behandlungsarten haben eines gemeinsam: sie alle betreffen kolloidale Komplexe; bei einigen wird noch eine spezifische Wirkung zugeführt oder eine pyrogene Wirkung entfaltet. Jede dieser 3 Komponenten wirkt allein und zeitigt in Kombination mit jeder anderen noch besondere Erfolge. Da alle die angeführten Behandlungen, so verschieden sie sonst scheinen, eine gemeinsame Wirkung haben, habe ich vorgeschlagen, sie alle unter dem Namen „Kolloidtherapie" zusammenzufassen, womit wenigstens das erkennbar Gemeinsame aller dieser ähnlich wirkenden, sonst aber ganz verschiedenen Stoffe gekennzeichnet sind.

Ich fasse als Kolloidtherapie zusammen den Aderlaß, die parenterale Zufuhr aller kolloidalen Substanzen, von Serum, Plasma, Blut, Vaccinen, allen Bakteriengemischen (Hetero bacterio-Therapie), Eiweißkörpern (Proteinkörpertherapie), kolloidalen Metallen und einige Methoden, die zur Aufsaugung von Zerfalleiweiß führen.

Herr **H. Sachs**-Heidelberg. Den Ausgangspunkt für die von mir vertretene physikalische Betrachtung bei der Proteinkörpertherapie bildeten Versuche, die ich früher in Gemeinschaft mit meinem ehemaligen Mitarbeiter Ernst Nathan ausgeführt habe. Es hatte sich damals gezeigt, daß man normales Meerschweinchenserum durch verschiedene Agentien (Stärke, Inulin), bei denen allein der physikalische Zustand als wirksame Ursache in Betracht kommt, derart giftig machen kann, daß es wie das genannte Anaphylatoxin wirkt. Man kann daher nicht daran zweifeln, daß es durch physikalische Beeinflussung der Körpersäfte möglich ist, starke biologische Reaktionen auszulösen. Wenn man nun sieht, daß bei der Proteinkörpertherapie bzw. bei der Kolloidtherapie durch die verschiedenartigsten Stoffe, die man von chemischen Gesichtspunkten aus kaum einheitlicher Betrachtung erschließen kann, gleiche oder ähnliche Wirkungen bedingt werden, so liegt es nahe anzunehmen, daß das gemeinsame Band für die zu derartigen therapeutischen Eingriffen befähigten Substanzen in ihren Zustandsformen zu suchen ist. Wirkung oder Nebenwirkung bei der Proteinkörpertherapie würden daher primär durch physikalische Reaktionen in den Körpersäften zustande kommen. Die zustandsfremde Beschaffenheit der Agentien würde, um ein von Abderhalden unlängst gebrauchtes Wort zu benutzen, der maßgebende Faktor sein.

Diese Vorstellung würde sekundär auch anderen Möglichkeiten der Deutung Raum lassen, sei es, daß man dabei den von Weichardt eingeführten Begriff der Protoplasmaaktivierung oder Leistungssteigerung in den Vordergrund stellt, oder daß man der von Hermann Freund vertretenen Betrachtungsweise folgt. Es dürfte aber auch schon hinreichen, in dem Defekt, der durch die physikalische

Veränderung in den Körpersäften hervorgerufen wird, eine unmittelbare Ursache für die sich abspielenden biologischen Reaktionen zu erblicken. Denn eine derartige physikalische Veränderung dürfte einmal zu einer reaktiven Tätigkeit des Organismus mit dem Bestreben der restitutio ad integrum Anlaß geben. Dann aber würde die Umspülung der Zellen mit einer physikalisch veränderten Flüssigkeit einen Reiz für ihre Aktivität bedeuten können und schließlich kann die physikalische Zustandsänderung eben sekundärer Reaktionen mancherlei Art zur Folge haben.

In klinischer Hinsicht ergibt sich daraus, daß zwischen nützlicher Wirkung und Gefahrchance innerhalb gewisser Grenzen ein Parallelismus bestehen wird. Tatsächlich dürfte die Proteinkörpertherapie bei intravenöser Einverleibung, die zugleich am ehesten die Möglichkeit störender Nebenwirkung in sich schließt, die besten Aussichten auf Erfolg haben.

Folgt man aber dieser physikalischen Betrachtung, so wird man zu berücksichtigen haben, daß neben der Struktur der zur Verwendung gelangenden Substanzen auch dem jeweiligen physikalischen Zustande der Körpersäfte und Gewebe Aufmerksamkeit zu schenken ist. Denn der Grad der physikalischen Veränderungen muß wohl von der relativen Beschaffenheit der beiden Komponenten abhängen, die gewissermaßen aufeinanderprallen. Ich habe erst vor kurzem in Gemeinschaft mit von Oettingen darauf hingewiesen, daß in diesem Sinne die Kolloidstabilität der Körpersäfte sowohl unter natürlichen Bedingungen als auch unter dem Einfluß von Krankheitsursachen mehr oder weniger große Schwankungen aufweisen kann. Es erscheint daher verständlich, daß derselbe Eingriff bei einem und demselben Individuum je nach dem Zeitpunkt der Applikation verschiedenartig wirken muß.

Wenn ich schließlich noch auf die vorhin erwähnte Frage der unspezifischen Serumbehandlung bei Diphtherie und anderen Infektionskrankheiten eingehen darf, so haben wir jedenfalls im Tierexperiment keine Grundlage, um derartige unspezifische Heilerfolge stützen zu können. Denn im Tierversuch wirken im wesentlichen nur, wie das erneut die Arbeiten von Kolle und Schlossberger gezeigt haben, die Antitoxine. Damit kann man freilich noch nicht ausschließen, daß beim diphtheriekranken Menschen auch eine Wirkung des normalen Serums in Betracht kommt. Für die Praxis liegen aber die Verhältnisse einfach; denn hier handelt es sich nicht um die Frage, ob man spezifisch oder unspezifisch behandeln soll. Da vielmehr das spezifische Serum auch die unspezifischen Bestandteile enthält, lautet die Fragestellung einfach: „Unspezifisch oder spezifisch und unspezifisch", und dann dürfte die Entscheidung nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse nicht schwer sein.

Herr **Stümpke**-Hannover. Das beste, was uns diese Forschungsrichtung beschert, ist nach unseren Erfahrungen unzweifelhaft das Terpentin. Wir gaben es größtenteils in der alten Dosierung (0,02), sind allerdings im letzten Jahr auch erheblich höher gegangen (0,05). Im allgemeinen brauchten wir nicht mehr als 5 Einspritzungen innerhalb 2—3 Wochen zu verabfolgen. Die Verabfolgung erfolgte auf die Beckenschaufel, aber auch intraglutäal, ohne Zusatz eines Anästheticums, meist beschwerdefrei vertragen.

Die Anwendung erfolgte mit zum Teil glänzenden Resultaten:

1. Bei allen Eiterungsprozessen (Bubonen, Abscessen, Panaritien),
2. Ulcera mollia,
3. Staphy- und Streptococcosis cutis (Furunkel, Impetigines, Sycosis coccogenes, Folliculitis, Acne);
4. Gonorrhöe;
5. Trichophytia profunda;
6. Pruritus.



Diese letztere Wirkung war mir ganz besonders wertvoll, da jeder erfahrene Arzt weiß, wie häufig trotz Arsen, Röntgen und Höhensonne Mißerfolge sind. Ich verfüge über 4 Fälle, wo teils allgemeiner, teils lokaler (Skrotum) Pruritus sich unter 3—4 Terpentininjektionen gut zurückbildete.

Bei der Gonorrhöe erscheint mir wichtig hervorzuheben, daß zwar, wie bekannt, die eigentliche bactericide Wirkung nur gering, eine Beeinflussung des Ausflusses aber unverkennbar ist. Es empfiehlt sich daher, das Terpentin bei postgonorrhöischen Katarrhen sowohl beim Manne, wie bei der Frau, und ferner auch meines Erachtens gelegentlich bei der vulvovaginitis infantum zu geben, im letzten, gonokokkenfreien, schleimigserösen Stadium. Wir haben auch hier wiederholt ziemlich plötzliches Sistieren des Fluors konstatieren können.

Sehr bedeutungsvoll ist auch die zweifellos überaus günstige Einwirkung auf parametritische Prozesse, und zwar ganz besonders eindrucksvoll bei bereits in Einschmelzung begriffenen oder schon vereiterten Exsudaten, wo wir nicht selten rapides Kleinerwerden auch größter Tumoren beobachtet, aber auch bei lediglich entzündlichen Gewebsvorgängen, auch nach der subjektiven Seite hin. Unser reiches Prostituiertenmaterial ließ uns das oft erkennen.

Endlich war auch bei Epididymitis und Prostatitis acuta gonorrhoica sowohl klinische wie subjektive Wirkung in vielen Fällen vorhanden, speziell bei letzteren haben wir das vielfach beobachten können.

Von anderen Proteinkörpern wurden im Laufe der letzten Jahre in unserem Krankenhause II verwandt: Milch, Aolan, Caseosan. Wir sahen gelegentlich bei den Affektionen, die wir oben als Indikationsgebiet für Terpentin bezeichneten, Erfolge, aber nicht so eindeutige und in den meisten Fällen zutreffende wie bei letzterem Präparat. Ich will mich daher, schon um nicht wiederholen zu müssen, nicht darauf einlassen, die einzelnen Gebiete nochmals durchzugehen.

Anhangsweise darf ich erwähnen, daß ich schon vor längeren Jahren versucht habe, gegen die Psoriasis in einer Weise vorzugehen, die im Rahmen der heutigen Besprechungen diskutiert werden kann: Ich habe mir Extrakte von Psoriasisschuppen hergestellt, teils solche wäßriger, alkoholischer Art, teils mit Glycerin, Oleum olivarum, Paraffin liquidum, und habe damit Einspritzungen bei Psoriasiskranken vorgenommen, teils intravenös, in der Hauptsache intramuskulär. Die Mengen, mit denen ich arbeitete, waren verschieden, je nach der Stärke des hergestellten Extraktes: 0,2—2,0 ccm. Die Anzahl der Einspritzungen betrug bis zu 5, dieselben wurden fast durchweg ohne Störungen vertragen, auch Temperatursteigerungen wurden kaum beobachtet. Eigentliche Heilwirkungen habe ich bei diesem Vorgehen, bei dem mich in letzter Zeit auch das Sächsische Serumwerk dankenswerter Weise unterstützte, leider nicht konstatieren können, wohl aber gelegentlich deutliche Lokalreaktionen, rote Höfe um die Psoriasisefflorescenzen herum: Vielleicht ist es doch ein Weg, der vorwärts führt, so daß wir ihn jedenfalls im Krankenhause II weiter verfolgen werden.

Weiter habe ich in den letzten Jahren, oder richtiger gesagt, bis vor etwa ³/₄ Jahren, mit Hautextrakten verschiedener Tierhäute gearbeitet, letzteres auf Veranlassung von Hartmann - Hannover, mit dem ich gemeinsam dann Richtlinien aufstellte. Leider sind unsere diesbezüglichen Resultate in letzter Zeit etwas ins Stocken geraten, da das Ausgangsmaterial nicht so leicht zu beschaffen war. Auch hier gingen wir intramuskulär und intravenös vor, ebenfalls in wechselnder, Stärke des Extraktes und dem Zustande des betreffenden Kranken entsprechender Menge. Hier sahen wir häufiger Allgemeinreaktionen in Form von Temperatursteigerung und subjektive Beschwerden, aber auch hier keine sicheren, ganz eindeutigen Heilerfolge.



Auch diese Versuche werden fortgesetzt werden; ihre Mitteilung auf dem heutigen Kongreß aber erschien, da sie eine gewisse Anregung für das in Frage stehende Thema geben, wünschenswert.

Herr **Antoni**-Hamburg. Gewollte oder nicht gewollte Reaktion ist der springende Punkt, der uns aus dem Hexenkessel der Gegensätze herausführt. Es ist selbstverständlich, daß bei parenteraler Zufuhr großer Gaben häufig eine Propagation des Krankheitsprozesses und eine ungewollte Reaktion eintritt. Die Erfahrung, die ich mir bei 6—7000 Injektionen erworben, zeigt mir meistens den Zeitpunkt an, ob eine große Reaktion angebracht ist oder nicht. Dort, wo ein enger Konnex der Krankheitserreger mit dem Gewebe bereits besteht, ist ein Erfolg der Therapie zu erwarten. Ich verweise auf 180 von Reese aus meiner Abteilung veröffentlichte geheilte Trichophytien. Geschlossene gonorrhöische Prozesse reagieren günstig. Die Gonorrhöe ist aber durch die Zufuhr von Eiweißkörpern nicht heilbar und wird dadurch mehr zu einem saprophytischen Krankheitsprozeß. Praktisch wichtig ist die Verwertung der intracutanen Einspritzung zur Provokation und auch zur Therapie mit kleinen Reaktionen. Um auf die Veterinärmedizin zu kommen, möchte ich erwähnen, daß Müller - Hamburg in Nauheim über äußerst günstige Beeinflussung der Maul und Klauenseuche und des Rotlaufs durch parenterale Zufuhr von Eiweißkörpern berichtet hat.

Herr **Scholz**-Königsberg lenkt die Aufmerksamkeit auf die heilende Wirkung von intravenösen Injektionen von Traubenzucker (alle 2—3 Tage 150 ccm 25 proz. Traubenzuckerlösung) bei exsudativen Hauterkrankungen, die er nicht nur durch einfaches vermehrtes Abströmen der Lymphflüssigkeit von dem Hautgewebe nach dem Blut, sondern auch durch „Protoplasmaaktivierung" erklären möchte.

Herr **Kyrle**-Wien. Die von Scholz erwähnte Traubenzuckerinjektion wurde bekanntlich in jüngster Zeit von Stejskal und Prantner propagiert; genannte Autoren haben in einer Reihe von Veröffentlichungen über gute Erfolge bei den verschiedensten Erkrankungen berichtet. Wir haben an der Fingerschen Klinik die Methode bisher reichlich verwendet, insbesondere, so wie dies Prantner empfohlen hat bei Lues, als Vehikel für das Salvarsan. Die Zahl der so behandelten Fälle ist bereits eine recht beträchtliche (etwa 200), Schädigungen irgendeiner Art haben wir dabei nicht beobachtet, hingegen macht es den Eindruck, daß die Erscheinungen prompter zum Schwinden kommen. Die Methode ist wert, in Kliniken nachgeprüft zu werden, vielleicht gelingt es so, bessere Dauerresultate zu bekommen.

Herr **Kreibich**-Prag. 1. Es wurden an meiner Klinik 16 Fälle mit 4—10 Injektionen von Autoserum behandelt. Resultate: Dermatitis. herp. Duhring. 3 Fälle geheilt (5 Monate beobachtet), 2 gebessert (Rezidive nach 3 Monaten).

Ein Fall von Pemphig. benign. bei einem Kind Besserung.

Ein Fall von Pemphig. foliaceus ohne Wirkung.

Ein Fall von Lichen urticatus. Besserung später Rezidive.

Ein akutes universelles Ekzem. Intensiver Juckreiz 1 Monat. Juckreiz verschwindet während der Autoserumbehandlung. Heilung ohne äußere Therapie.

3 Fälle von Neurodermitis, geringer Effekt.

1 Fall rezidiv. Herpes., ohne Einfluß.

3 Fälle von Urticaria recidivans. 2 gebessert. Rezidiv nach 3—4 Wochen ein Fall (Quinke), ohne Einfluß.

Daraus ergibt sich guter Erfolg bei Duhring, zweifelhafter Erfolg bei rezidivirender Urticaria, voraussichtlicher Erfolg bei manchen Ekzemen.



2. Es konnte seinerzeit gezeigt werden, daß nach Quecksilberbehandlung am Immunkörper des Blutserums typische Veränderungen eintreten, bestehend zunächst in Abnahme der Bakteriocidie (negative Phase) mit folgender Zunahme derselben (positive Phase). Arch. f. Dermatol. 1907. Dohi fand das gleiche für Hämolyse, Neuber für die Agglutination. Neuber wies weiter nach eine Vermehrung des Komplementes und zeigte im Leukocytenbild negative und positive Phase. Wir stimmten alle darin überein, daß Hg nicht durch Vernichtung des Erregers wirkt, sondern durch Steigerung vorhandener Schutzkräfte. Durch Reizung, Zellreizung, also vielleicht durch Protoplasmaaktivierung in heutigem Sinne. Die gefundenen Veränderungen sind Folge dieser Gewebsreizung; manche finden sich nach Proteinkörpertherapie wieder, auch hier vielfach negative und positive Phase; sie treten nach Dohi auch auf nach Arsazetin, Pilocarpin, Antipyrin. Darnach hätte man ganz allgemein von einer Fremdkörperreaktion des Blutes und von einer Fremdkörpertherapie zu sprechen, innerhalb der die Proteinkörper eine besondere Gruppe darstellen. Bezüglich der Frage, ob zuerst der Saft und dann der Kern, i. e. ob zuerst das Blutorgan und vom Blut aus die Körperzellen gereizt werden, konnten die Veränderungen an der Hydroxylionenkonzentration i. e. an der Alkalescenz des Blutes herangezogen werden, die sich nach Hg-Behandlung nachweisen lassen, auch hier negative und positive Phase, — gesteigerte Alkalescenz wirkt als Zellreiz.

Das Jarisch-Herxheimersche Phänomen tritt zu einer Zeit auf, wo auch die Blutveränderungen da sind, Spirochätenzerfall durch Hg ist zu dieser Zeit nicht nachzuweisen, das Phänomen tritt nach Hesse nach Salvarsan auch auf bei Ekzem und anderen nicht luetischen Erkrankungen, es wäre also naheliegend, dasselbe als unspezifische Herdreaktion infolge der Fremdkörpertherapie anzusehen.

Herr **Müller**-Wiesbaden weist auf die guten Erfolge von Pyocyaneusvaccine bei Tabes dorsalis. Sowohl objektive wie vor allem subjektive Besserungen. Die Beobachtungen stützen sich auf 7 jährige Erfahrungen.

Herr **M. Oppenheim**-Wien. Kreibich hat die Herxheimerreaktion herangezogen als Leistungssteigerung. Seit längerer Zeit mit dem Studium dieser Reaktion an meiner Abteilung beschäftigt (eine Arbeit hierüber ist schon im Drucke) bin ich zu der Überzeugung gekommen, daß wir es keineswegs hierbei mit spezifischer Reaktion zu tun haben. Ich habe Herxheimer-Reaktionen bekommen nach Terpentin, Milch, Arthigon usw., umgekehrt habe ich das Aufflammen von Psoriasis vulgaris — von Lichen ruber — Ekzemefflorescenzen nach Quecksilber- und Salvarsaninjektionen bekommen. Die Herxheimerreaktion ist nichts anderes wie lokale Entzündung (Erweiterung der Gefäße, Zellauswanderung, Ödem). Nicht alle Menschen mit luetischen Exanthemen bekommen die Reaktion, nicht jede Dosis von Quecksilber und Salvarsan macht sie. Zu starke Reaktion ist keineswegs als günstig aufzufassen, wie Matzenaner und Hesse bereits beschrieben haben. Man sieht nach zu starker Reaktion Persistenz des Exanthems — zu starke Gewebsschädigung. Ob hierdurch der Verlauf der Syphilis ungünstig beeinflußt wird, kann ich noch nicht entscheiden.

Nun sehen wir bei der Proteinkörpertherapie ebenfalls so wechselnde Resultate; die einen berichten über Wunderwirkungen, die anderen über Versager. Dasselbe kann ich sagen. Einmal bei Terpentininjektionen vollen Erfolg bei Furunkulose, einmal keinen. Wir haben eben bei der Proteinkörpertherapie den Zeitpunkt vor allem, die Dosis und den Organismus zu berücksichtigen.

Herr **Hesse**-Düsseldorf berichtet über versuchsweise angestellte Behandlung der Lues II mit Milchinjektionen. Er beobachtete meist langsames Zurückgehen der verschiedenen sekundären Erscheinungen und sah auch mehrmals eine



deutliche Herxheimersche Reaktion. Schneller und besser noch waren die Resultate, wenn er das natürliche oder künstliche Sonnenlicht zur Behandlung mit heranzog. Er hält das Licht für das beste unspezifische Heilmittel, das neben der Behandlung mit chemischen Mitteln größte Beachtung verdient. Das größte Experiment, das je mit einem unspezifischen Heilmittel gemacht wurde, ist die Sonnentherapie der äußeren Tuberkulose mit ihren ans Wunderbare grenzenden Heilerfolgen.

Herr **Gans**-Heidelberg. Die auffallenden Wirkungen des Gravidenserums bei Graviden im Verhältnis zu irgendwelchen andern, wie sie Linser in therapeutischer Hinsicht hervorgehoben hat, finden eine weitgehende Bestätigung im Ausfall experimentell hervorgerufener äußerlicher Reaktionen an der Haut, über deren allgemeine Technik ich gestern gesprochen habe. Diese Reaktionen erweisen typisch, daß Gravidenplasma und in noch stärkerem Maße Gravidenserum, eingeführt als Teilquote eines entzündungserregenden Reaktionskomplexes an der Haut im Gegensatz zu allen anderen Seren nur bei Graviden entzündungssteigernd wirkt, während alle andern Plasmas und Seren die Entzündung im Gegensatz hierzu intensivst herabsetzen. Ebensowenig Nicht-Gravidenserum bei Männern und Nicht-Schwangeren. Es liegen also bestimmte Beziehungen vor, deren Klärung immer durch die Feststellung der Kolloidlabilität im Schwangerenserum durch Hans Sachs, zum anderen aber auch durch den Nachweis arteigener, toxischer Zerfallsprodukte im Blut der Graviden — es handelt sich um vasokonstriktorische Produkte — durch Freund erleichtert werden dürfte.

Herr **Reisz**-Budapest (Klinik Uckam). Außer mit phys. Kochsalzlösung ist es gelungen, mit einer — an der dem Schmerzempfinden entsprechenden Stelle — angewandten subcutanen 1—2 ccm aufgekochten Brunnenwasserinjektion eine prompte Analgesie zu bekommen. Die Versuche wurden an der stomat. Klinik fortgesetzt und auch bei einer Reihe von Fällen eine derartige Anästhesie erreicht, daß Zähne schmerzlos gezogen wurden. Physiologisch läßt sich keine Erklärung geben, es handelt sich wahrscheinlich — ähnlich dem Transfert — um suggestive Wirkung.

Herr **Balog**-Budapest. Auf Grund der von Picker ausgearbeiteten Methodik stehend, sehe ich mit ihm den Schwerpunkt der Gonorrhöe des Mannes in der Erkrankung der drüsigen Anhangsgebilde. Das Studium dieser Adnexe und die Behandlung der Fälle nach der Methode Pickers weist allen Bestrebungen, die gonorrhöeischen Komplikationen von seiten des Organismus durch Einführung spezifischer und unspezifischer Stoffe heilen zu wollen, den gebührenden Platz zu. Das Nähere hierüber werde ich in meinem Vortrage ausführen. Die Begeisterung für Autovaccinen kann ich schon deswegen nicht teilen, weil bei den Züchtungen die labilären Bakterien prompt ausfallen.

In der überwiegenden Mehrzahl der chronischen Gonorrhöen haben wir es mit Mischinfektion zu tun, wobei die Saprophyten der Sekrete die aus den Retentionsherden descendierenden Hauptinfektionskeime fast immer überwuchern.

Herr **Rost**-Freiburg. Die Wirkung unspezifischer Stoffe auf gewisse Erkrankungen, insbesondere Komplikationen der Gonorrhöe steht außer Zweifel. Vor Überschätzung aller der Mittel ist zu warnen. Von der Milch sah Rost keine den anderen Präparaten überlegene Wirkung. Zu warnen ist davor, zu früh eine Ausheilung der Gonorrhöe anzunehmen, nur lange und sorgfältige Nachbehandlung gewährt einige Sicherheit.

Herrn Linser möchte Rost sagen, daß bei Streptokokkeninfektionen Kollargol die gleichen Dienste wie Serum vielfach leistet, zum Teil sogar bessere. Bei einem



Fall von Impetigo herpetiformis (cf. Archiv **131**) hatte Schwangerenserum keinen Erfolg.

Rost stimmt Müller - Hamburg zu bezüglich der Suche nach einem Angriffspunkt der zugeführten „unspezifischen Stoffe", und weist darauf hin, daß neben dem von Müller erwähnten myeloischen System auch nach den H. Freundschen Untersuchungen das vegetative Nervensystem in Betracht kommt.

Rost warnt vor dem Gebrauch von Schlagworten und begrüßt es, daß der Ausdruck „Organismuswaschung" bisher vermieden wurde, der zu falschen Vorstellungen zu führen geeignet ist. Er bedauert es ferner, daß die Erfahrungen der Veterinärmedizin, welche die gleichen Methoden mit gutem Erfolg anwendet, heute nicht durch einen Vertreter hier vorgebracht werden konnten.

Herr **Galewsky**-Dresden vermißt in den Referaten die Schädlichkeiten, die den Methoden innewohnen, er erinnert an die Todesfälle bei Caseosan, an die Schmerzhaftigkeit bei Terpentininjektionen. Er vermißt ferner die scharfe Abgrenzung der einzelnen Medikamente resp. ihre Anwendungsmöglichkeiten. Er wendet die unspezifischen Injektionen an in allen Fällen, die sich durch ihre Schmerzhaftigkeit auszeichnen, und in allen sonst schwer beeinflußbaren Fällen. Auch er hat insbesondere von der Milchtherapie in einzelnen Fällen (Dermatitis herpetiformis z. B.) auffallende Heilungen gesehen.

Herr **Baum**-Berlin. Ich habe von Terpentineinspritzungen recht gute Erfolge gesehen, besonders bei Urethritis posterior, wo häufig Klärungen des 2. Urins innerhalb 24 Stunden eintraten. Jedoch sind die Einspritzungen durchaus nicht lokal reizlos, wie Klingmüller es behauptet, besonders bei 20 proz. Lösung kann man starke Infiltrationen erleben. Bei 5 proz. Lösungen habe ich diese Reizungen nicht mehr gesehen.

Bezugnehmend auf die Linserschen Aufführungen möchte ich betonen, daß ich mit Seruminjektionen bei Hautkrankheiten gute Erfolge hatte.

Ich möchte aber hier von anderen Heilerfolgen berichten, die ich nicht mit Serum-, sondern Bluteinspritzungen erzielt habe, und zwar mit Blut des Patienten selbst oder mit Blut von Blutsverwandten.

Bei Einspritzungen von Blut, das dem Patienten selbst entnommen war, habe ich keine eindeutigen Erfolge gesehen. Ganz anders, wenn ich das Blut von Bruder oder Schwester entnahm. In diesem Fall sind unangenehme hämolytische Störungen, die auch bei Verwendung von Elternblut auftreten können, nicht zu befürchten. Geradezu als Testobjekt für die glänzende Wirksamkeit dieser Bluteinspritzungen können 2 Fälle von jahrelang bestehender Prurigo gelten, die nach einmaliger intraglutäaler Einspritzung von 10 ccm defibrinierten Blutes, das dem Bruder entnommen war, in wenigen Tagen heilten und seit über einem Jahr geheilt geblieben sind.

Herr **Touton**-Wiesbaden. Gestatten Sie auch einem alten Kollegen aus der Praxis einige Worte zu diesem modernen Thema. Der Scharfsinn und Fleiß, der auf die Lösung dieser schwierigen Zusammenhänge verwandt wurde, muß unsere ungeteilte Anerkennung und Bewunderung hervorrufen. Aber wer — besonders von den ganz jungen Fachgenossen — diese Referate und die daran anschließende Diskussion gehört hat, könnte leicht zu der Anschauung kommen, als gäbe es für alle die heute genannten, ganz heterogenen Erkrankungen gar keine andere Heilungsmöglichkeit mehr als auf dem Umweg über den inneren Organismus. Wenn hier Terpentinölinjektionen bei Gonorrhöe, Staphylokokkeninfektionen (Furunkel, Impetigo) und anderen Pyodermien, bei Lichen ruber, Pemphigus foliaceus, Akrodermatitis, Induratio plastica penis, Salvarsanexanthem in gleicher Weise empfoh-



len werden, wenn Injektionen mit normalem Menschenserum oder Schwangerenserum beim Herpes gestationis, Urticaria, Pruritus, Gonorrhöe und ihren Metastasen erfolgreich angewandt wurden; wenn Milchinjektionen als Repräsentanten der Kolloidtherapie nicht nur bei Epididymitis, sondern auch bei der offenen akuten Gonorrhöe, bei Bubonen, wenn Aolan, Casein und Caseosan in den gleichen Fällen, letzteres auch für Syphilis Anwendung fanden, ebenso wie bei den verschiedensten Hautkrankheiten, wenn dazu noch Traubenzuckerlösungen, kolloidale Gummilösungen und kolloidale Stärkelösungen mehr oder weniger gepriesen werden, so könnte man tatsächlich zu der Meinung kommen, daß allen diesen mit wenigen Ausnahmen doch rein „äußerlichen" Affektionen nur von innen her beizukommen wäre. Und darin liegt meines Erachtens, besonders in dem gegenwärtigen Versuchsstadium, in dem Sie ja eben die widersprechendsten Urteile über die Wirksamkeit der einzelnen parenteralen Methoden gehört haben und noch hören werden, eine große Gefahr für den Praktiker, besonders den angehenden. Und zwar nach mehreren Richtungen. Zunächst in der Hintansetzung unser altbewährten älteren Methoden, die leicht in den Geruch kommen könnten, als abgetan betrachtet werden zu müssen. Daraus resultierend eine oberflächliche und mangelhafte Kenntnis derselben. Ferner die absolut unmögliche Indikationsstellung, in welchen Fällen dieser Affektionen nun die neue innere Therapie vor der äußeren den Vorzug verdient; denn es sind doch immer nur einzelne, die überhaupt günstig beeinflußt werden. Weiterhin der von vornherein absolut fehlende Maßstab für die Dosierung, die fehlende Sicherheit dafür, daß die lokale und allgemeine Reaktion nicht über das Ziel hinausschießt und so mehr geschadet als genützt wird, wobei ich gleichzeitig der direkt im Widerspruch mit unseren festgegründeten allgemein-pathologischen Anschauungen stehenden Versuche wie intravenöser Terpentinölinjektionen (Fettembolie!) gedenken möchte. Ich habe in meiner nun fast 40jährigen Praxis kaum ein Bedürfnis empfunden nach neuen Mitteln gegen die offene Urethritis gonorrhoica, die Furunkulose, die Pyodermien, den Lichen planus usw. Ich stehe auch heute noch fest auf dem Standpunkt, daß die Hauptmaxime aller Therapie das „Nil nocere" ist, und daß ich den inneren Organismus ungeschoren lasse, wenn ich durch äußere Behandlung allein in nahezu der gleichen Zeit dasselbe erreiche wie mit einer inneren. Das Gehörte ist — rein wissenschaftlich betrachtet — ungemein interessant und verdient besonders von diesem Standpunkt auch weiterhin ausgebaut zu werden. Vorläufig rate ich aber dem Praktiker — von Ausnahmefällen abgesehen — zunächst immer die altbewährten besonders lokalen Methoden in Anwendung zu bringen und nur bei deren Versagen sich der neuen mit der größten Vorsicht zu bedienen.

Herr **Erich Hoffmann**-Bonn erwähnt eine bei ihm selbst entstandene Idiosynkrasie gegen Terpentin nach Behandlung mit 1 Eßlöffel intern bei Diphtherieverdacht (vor 32 Jahren), die sich in Form einer Migräne auch bei Einatmung kleiner Mengen zeigt. Eine Überempfindlichkeit gegen intravenöse Salvarsaninjektionen zeigt sich nach Depotbehandlung (intraglutäale Einverleibung bzw. paravenöse Infiltrate!) zuweilen deutlich, aber nicht gleichmäßig gegen jedes Präparat.

Bezüglich der Jarisch-Herxheimerschen Reaktion ist nach Untersuchungen von Frieboes an der Bonner Klinik auch eine Gefäßschädigung durch Salvarsan, Quecksilber und unspezifische Stoffe wahrscheinlich, eine Auffassung, die Hoffmann schon lange vertreten hatte.

Auch die Salvarsandermatitis gewinnt im Lichte der Referate von Weichardt und Sachs neues Interesse. Hoffmann spricht dabei von einer Exkretionsdermatose und hält hierfür und für andere Beobachtungen (Besserung durch interkurrente Infektionskrankheiten usw., wobei ja stets ein Eiweiß-



abbau besonderer Art erfolgt) die Forschungen der genannten Autoren für bedeutsam. Nicht nur die Größe des Moleküls des Abbauprodukts, sondern der Zustand des Blutplasmas und vor allem auch die Permeabilität der Gefäße (Capillaren) kommen hier in Betracht. Die nach innen gerichtete Aufsaugung der Abbaustoffe ist verhindert, und nun sucht der Körper sie nach außen abzustoßen. Das Verhältnis der Gefäßwandstörung und Größe der durch Abbau eigenen Eiweißes entstandenen Moleküle erscheint beachtenswert.

Herr **Buschke**-Berlin. Nach Eingehen auf die wichtigste bisherige Literatur (Bier, Heilfieber und Heilentzündung, B. Müller, Heilung durch lokalisierte Hyperämie und Transsudation, Schmidt und E. F. Müller, Reizung des hämatopoetischen Systems, Weichardt, Über Protoplasmaaktivierung gleich Virchowscher Reiztheorie) wird ein Bericht über die eigenen über 200 behandelten Fälle gegeben. Zur Verwendung kam Hühnereiweiß, das sich als unwirksam erwies, Aolan, das nur sehr wenig nützte, Caseosan, das zwar wirksam erschien, aber Nebenerscheinungen in Form von Augenstörungen machte, selbst sterilisierte Milch und ein Fertigpräparat, die beide gleichmäßig wirksam waren. Injiziert wurde in 2—3tägigen Zwischenräumen meist 2, 4, 6 und 8 ccm, doch wurde auch ohne anaphylaktische Erscheinungen zu erhalten, längere Zeit fortlaufend die gleiche Menge — meist 5—7 ccm — injiziert. Hauptgebiet Gonorrhoische, Epididymitis, Ulcera mollia, Bubonen, Furunkel, Phlegmonen und tiefe Sycosuis parasitaria, letztere in großer Zahl, besonders während des Krieges, und Prostatitis. Bei Prostatitis war kein Erfolg zu sehen, ebenso auch nicht bei Ulcus molle, das sich nur reinigte. Nachteile der Behandlung gering. Nie Infiltrate und Abscedierungen, außer in 2 wahrscheinlich verunreinigten Fällen. Ferner die Nebenerscheinungen, die sog. Milchinfektion, die nicht besonders störend empfunden wurde (Fieber, Kopfschmerzen, manchmal Schwindelgefühl). Keine Regelmäßigkeit im Auftreten des Fiebers, das keineswegs als Gradmesser für die Wirkung anzusehen ist. Deutlichster Erfolg bei gerade beginnenden Nebenhodenentzündungen. Am frappantesten in Fällen, wo es wirksam ist, die rasch auftretende Schmerzlinderung; dieses wohl der Haupterfolg. Nicht gleichen Schritt hält das Abklingen der Entzündung, so daß noch vor dem Zustandebringen einer Abheilung die Wirksamkeit erschöpft ist. Milch allein tut es nicht, nützt nur zur Beseitigung der akutesten Erscheinungen. Gelegentlich scheinbar guter Erfolg bei Hautphlegmone und Lymphangitis. Bei Bubonen 2 Stadien. Sind sie weit vorgeschritten, so findet vielleicht eine Beschleunigung der Einschmelzung statt, sind sie im Entstehen, so gehen meist die akuten Erscheinungen zurück, gelegentlich auch Heilung; letztere wird allerdings meist wohl nicht mehr durch die Milch bedingt. Bei Ulcus molle vielleicht raschere Reinigung, keine Heilwirkung. Die Milchwirkung wird nicht für eine omnicelluläre Wirkung gehalten, sondern für einen zentral ansetzenden Einfluß der sog. Milchtoxine, wodurch alle ungünstigen (Fieber, Kopfschmerzen, Schwindel) und günstigen (Hyperämie durch Reizung der Vasodilatatoren vom Gefäßzentrum aus, Euphorie, Schlafneigung usw.) Momente bedingt werden. Daneben von Wichtigkeit Alter, Geschlecht, Konstitution des Einzelindividuums.

In letzter Zeit einzelne günstige Versuche mit intracutanen Milchinjektionen als Provokation. Auftreten von reichlich Ausfluß, Erscheinen der Gonokokken wie in frischen Präparaten. Auf die akute Gonorrhöe übt das Verfahren gar keinen Einfluß aus.

Zum Schluß wird darauf hingewiesen, daß Ähnlichkeit in der Wirkung mit Fontanelle, Haarseile, besteht, von denen Hahnemann im Organon sagt, daß sie schmerzlindernd wirken, aber nicht heilen. Immerhin ist das Prinzip dieser Therapie zu begrüßen, weil es wegführt von der modernen gewaltsamen Therapie, die zu stark

in das Räderwerk des Organismus eingreift. Möglicherweise wird bei weiterem Ausbau mehr zu erhoffen sein, einstweilen sind die Erfolge noch keine sehr bedeutenden. Es ist eine Unterstützung anderer therapeutischer Effekte. Ausführliche Mitteilung ergeht von Dr. Langer in der Med. Klinik 1921.

Herr **Rothmann**-Gießen. Die symptomatische Schmerz und Jucken lindernde Wirkung bei der Proteintherapie kann gut mit der von Scholtz betonten Erhöhung des Lymphabflusses erklärt werden, da das Zustandekommen dieser Empfindungen nach Unna oft durch eine Druckerhöhung im erkrankten Gewebe bedingt wird.

Herr **Weichardt**-Erlangen: **Schlußwort.**

Die Diskussion hat ergeben, daß eine weitgehende Übereinstimmung mit den Anschauungen des Vortragenden und denen von Hans Sachs über die Wirkung physikalischer Momente bei der unspezifischen Therapie besteht. In dieser Umgrenzung besteht keine Gefahr, daß die rein chemische Seite der Frage vernachlässigt wird.

Dagegen ist es abwegig, das Ganze „Kolloidtherapie“ zu nennen, wie es andere Autoren tun. Das verleitet zu einer einseitigen Auffassung. Früher bedeutete Kolloidtherapie = Therapie mit kolloidalen Mitteln. Nachdem durch unsere Untersuchungen festgestellt war, daß man auch mit kristalloiden Mitteln, vor allem im Pausenversuch, gleiche Wirkungen hervorbringen kann, wurde zum Objekt gemacht, was früher Subjekt war. „Weil der Körper kolloidale Komplexe enthält“, nennt man die Therapie, die diesen beeinflussen muß, Kolloidtherapie. Das Ganze ist ein Gemeinplatz, denn an der Kolloidnatur der Körpersäfte hat nie jemand gezweifelt.

Ferner muß nochmals nachdrücklich davor gewarnt werden, die unspezifische Therapie aus einem Symptom heraus beurteilen zu wollen. Das führt auf einen toten Strang. Wie verkehrt dieser frühere Standpunkt ist, kann man am Beispiele des Fiebers zeigen:

Man kann Proteinkörpertherapie und unspezifische Therapie ohne jede Temperaturerhöhung in wirksamer Weise treiben. Reizung und Lähmung des Fieberzentrums ist ohne jede Einwirkung auf den Gang infektiöser Prozesse. Die Höhe des Fiebers steht in keiner Beziehung zur Wirksamkeit der unspezifischen Therapie usf. Diese Beispiele ließen sich auch für andere Symptome durchführen. Wegleitend darf nur ein Prinzip sein, das alle Symptome einheitlich zusammenfaßt.

Herr **Müller**-Wien: **Schlußwort.**

Im Schlußwort spricht Ref. die Hoffnung aus, daß das skeptische Ferment, das die Diskussion beherrscht hat, nicht zum Abbau der Proteintherapie, sondern nur zu deren Vertiefung führen wird,



Es handelt sich heute nicht so sehr um den praktischen Erfolg bei einzelnen Fällen, als vielmehr um ein grundlegendes Behandlungsverfahren, dessen praktische Handhabung wohl erst in den Anfängen steht, das aber besonders für die Therapie der Syphilis von noch kaum geahnter Bedeutung werden kann. Das Prinzip besteht, kurz ausgedrückt, in der Aktivierung der Selbstheilungstendenz des Entzündungsprozesses. Im Salvarsan haben wir ein chemotherapeutisches Mittel von kaum zu überbietender spezifischer Wirkung. Was uns fehlt, ist nicht ein stärkeres Chemotherapeutikum, sondern die intensivere Arbeit des Organismus mit dem Ziele der Heilung. Diese Arbeit entsprechend anzuregen und zu verstärken scheint dem Referenten die Hauptaufgabe der Proteinkörpertherapie zu sein. Optimale Wirkung bei akuten Entzündungsprozessen und auch bei Lues scheinen gleichzeitige konkurrierende akute Infektionskrankheiten zu haben. Das Ziel der Forschung müßte sein, durch Proteininjektionen diese günstigen Wirkungen einer Infektionskrankheit auf eine zweite Infektion zu erzielen, ohne deren Schäden mit in den Kauf nehmen zu müssen.

Montag und Dienstag,

den 16. und 17. Mai 1921 nachmittags 3 Uhr, im Universitätsgebäude.

11. Herr **Stern**-Düsseldorf: **Zur Frage der Infektionsmöglichkeit durch Paralytiker.**

M. H.! Veranlassung, mich mit der Frage zu beschäftigen, gab mir ein Gutachten, welches der Landeshauptmann der Rheinprovinz von mir erbat in einer Klagesache, die eine Pflegerin gegen die Provinz angestrengt hatte mit der Angabe, sie habe sich bei der Pflege von Paralytikern mit Syphilis infiziert. Die Kranke kam im Herbst 1918 (Novbr.) in meine Klinik mit frischer Infektion (bisher unbehandelt) und bot Erscheinungen von Alopecie, Papeln an den Genitalien bei erhaltenem Hymen, Papeln im Halse und maculopapulösem Exanthem. Da auch vom zuerst behandelnden Arzte die Intaktheit des Hymens bestätigt war, konnte, zumal ein Primäraffekt in der Genitalgegend nicht nachgewiesen war, nur eine extragenitale Infektion in Frage kommen. Die Kranke gab nun an, sie habe im Sommer gelegentlich der Pflege von Paralytikern, von denen eine Anzahl Krätze und Eiterungen auf der Haut gehabt hätten, sich angesteckt. Es war von einem anderen Arzt auch angenommen, daß es sich um einen „Primäraffekt" am Finger gehandelt habe, von dem aus die Infektion ausgegangen sein könne und es war die Möglichkeit angenommen, daß die Ansteckung durch die Pflege der Paralytiker erfolgt



sei. Die genauere Prüfung der Angaben und der Befunde ergaben mir nun aber ein anderes Bild. Ich konnte aus den Zeugenvernehmungen feststellen, daß bereits im Juli d. J. die Person eine länger dauernde Affektion an der Lippe gehabt hatte, und ferner, daß sich im Laufe der Erkrankung am Halse eine „entzündliche Geschwulst" gezeigt hatte, die vom Arzte mit Jodpinselungen behandelt war. Genauere Nachforschungen ergaben nun, daß in der Anstalt zur Zeit der Infektion Offiziere untergebracht waren, von denen der eine zugab, die Person geküßt zu haben, was von derselben nicht bestritten wurde. Dieser Offizier trat später mit einer Affektion an der Lippe in Behandlung und gab an, von der Person angesteckt zu sein. Es handelte sich nach den Akten um einen spirochätenhaltigen Prozeß an der Lippe bei negativem Wassermann. Aus diesem Umstande hatte der behandelnde Kollege geschlossen, daß es sich bei dem Offizier um eine „frische Infektion" gehandelt habe und als Quelle die Wärterin angegeben. Ich will Sie mit den Einzelheiten des Falles nicht aufhalten, vielmehr mich darauf beschränken, hervorzuheben, daß ich nach dem Studium der Literatur mich der Meinung von Jahnel angeschlossen habe, wonach bis heute ein nachgewiesener Fall von Ansteckung durch einen Paralytiker nicht bekannt ist, wenngleich nach den neueren Erfahrungen mit der Möglichkeit einer Ansteckung gerechnet werden kann. Im vorliegenden Fall habe ich aus dem Vorhandensein einer Eiterung am Finger das Vorhandensein eines Primäraffektes am Finger ausgeschlossen, denn es ist m. E. nicht damit zu rechnen, daß eine akute Eiterung in Form eines Panaritiums (das durch Incision und trockene Verbände rasch zur Abheilung kam) eine Infektion mit Spirochäten zustande kommen läßt, weil akute Eiterungen die Spirochäten abtöten bzw. ausscheiden. Ich habe nach dem Befund den Rückschluß gemacht, daß die Person einen Primäraffekt an der Lippe gehabt habe, über dessen Herkunft nach dem Erwähnten für mich kein Zweifel sein konnte. Jedenfalls ist der Fall nicht beweiskräftig, daß tatsächlich von einem Paralytiker eine Ansteckung erfolgt ist. Der Fall wäre ja von hoher praktischer Bedeutung, deshalb habe ich mir erlaubt, Ihnen denselben kurz zu berichten, um darauf hinzuweisen, wie notwendig es in solchen Fällen ist, durch genaue Feststellungen und Beurteilung aller Momente die Sachlage zu klären. Ich kann also bestätigen, daß es bis heute einen bewiesenen Fall nicht gibt, in dem tatsächlich die theoretische Möglichkeit eingetreten wäre, daß eine Übertragung der Syphilis von einem Paralytiker erfolgt wäre. In meinem Fall hat sich die Wärterin mit der auf Grund meines Gutachtens erfolgten Abweisung der Klage beruhigt, ein Beweis weiter dafür, daß sie Grund hatte, eine andere Ursache anzunehmen als die Pflege der Paralytiker. (Stern.)

Diskussion.

Herr **E. Hoffmann**-Bonn erwähnt einen Fall von Paralyse, der über 10 Jahre nach der Infektion (kaum behandelt) derbe gewucherte Papeln am After aufwies mit sehr reichlichen Spir. pall. Ob hier eine — sicherlich ungemein seltene — Ausnahme von der Regel, daß Paralytiker frei von infektiösen sekundären spirochätenreichen Läsionen sind, vorliegt oder aber eine sehr wohl mögliche Superinfektion anzunehmen ist, bleibt unentschieden.

12. Herr **Oelze**-Leipzig: **Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan und Cyarsal in Mischspritze.**

Linser hat durch seine kühne Mischung von Salvarsanlösung mit gelöstem Sublimat einen neuen erfolgreichen therapeutischen Weg eröffnet. Von besonderem Wert erscheint mir, daß durch die „Mischspritze", wie ich sie nenne, dem Patienten die doch immer schmerzhaften und in vielen Fällen berufsstörenden Intraglutäalinjektionen erspart bleiben. Mit Recht wird gerade der erfahrene Praktiker in dieser angenehmen, nicht abschreckenden Applikationsart einen wesentlichen Vorteil der Methode erblicken.

Allerdings bereitet das intravenöse Einspritzen trüber, undurchsichtiger Lösungen öfters Schwierigkeiten. Im Cyarsal, dem p-cyanmerkurisalicylsaurem Kalium, das von der J. D. Riedel-A.-G., Berlin-Britz, hergestellt wird, fand ich (Münch. med. Wochenschr. Nr. 9, S. 271, 1921) ein lösliches Hg-Salz, das für einige Minuten bei der Mischung mit Neosalvarsan so klar bleibt, daß das in die Spritze eintretende Blut, als Zeichen der richtigen Lage der Kanüle, auf das deutlichste sichtbar wird. Läßt man versuchsweise die Mischung stundenlang stehen, so wird sie auch durch metallisches Hg getrübt, das schließlich zu Boden fällt. Die Wirkung der Mischungen beruht offenbar, was die Quecksilberkomponente anbelangt, auf diesem metallischen, zunächst kolloidalen Hg.

Ultramikroskopische Untersuchungen, bei denen ich mich Lichtquellen höchster Flächenhelligkeit (Goerz-Beck-Lampe) bediente und das Material in meine Beobachtungskammer von Zeiß brachte, zeigten nun, daß diese zum metallischen Hg führenden kolloiden Verbindungen bei der Cyarsal-Mischspritze einen weit feineren Dispersionsgrad hatten als bei der Sublimatmischung. Da aber die Oberflächenausdehnung bei Kolloiden für die Wirkung wichtig ist, scheint mir hierin ein wesentlicher Faktor zu liegen.

Interessant war ferner die Feststellung, daß ultramikroskopisch sichtbare Kolloide schon im Momente des Zusammenbringens von Neosalvarsan und Cyarsal auftraten, während also mit dem bloßen Auge (außer am Tyndalleffekt) noch keine Trübung festgestellt werden konnte. Das Cyarsal entspricht also der Forderung nach einem Hg-Prä-

parat für die Mischspritze, das einmal dieser bis zur Einspritzung die Durchsichtigkeit beläßt, andererseits doch das Hg nicht so fest gebunden enthält, daß die zum kolloiden Hg führende Reaktion verhindert wird.

Da über die klinische Wirkung bereits berichtet wurde, wird aus Zeitmangel auf Mitteilung von neuen Fällen verzichtet.

Diskussion.

Herr **Rothmann**-Gießen weist auf seine Arbeit über die Vorgänge in der Linserschen Mischspritze hin; die Resultate dieser Arbeit sind im Referat von Kolle eingehend besprochen worden. — Auf Grund dieser Untersuchungen und auf Grund der Arbeiten von Müller, Schöller und Schraut erblickt er das günstige Moment für das Cyarsal nicht darin, daß es das Hg so weit fest gebunden enthält, daß die Zersetzung durch Salvarsan nicht augenblicklich vor sich gehe, sondern viel eher darin, daß das Cyarsal als halbkomplexes Salz einen Angriffspunkt für chemische Einflüsse und für den Organismus besitzt.

Herr **Salomon**-Koblenz. Meine Erfahrungen beziehen sich auf 110 verschiedene Fälle. Bei langsamen Injizieren sah ich keine stärkeren unangenehmen Begleiterscheinungen. Der Erfolg war, soweit er durch äußeren Befund zu kontrollieren war, ein besonders guter, indem die Krankheitserscheinungen sehr schnell schwanden.

Herr **Lion**-Mannheim. Ich habe in zahlreichen Fällen Cyarsal mit Neosalvarsan in der Mischspritze intravenös angewandt und bin in therapeutischer Hinsicht damit durchaus zufrieden. Zu betonen ist aber, daß man gerade bei dieser Mischung den angioneurotischen Symptomenkomplex doch recht häufig sieht, und zwar auch bei Patienten, die auf jedes der beiden Präparate, getrennt gegeben, nicht in dieser Weise reagieren. Allerdings habe ich irgendwelche schwerere Nebenerscheinungen nie beobachtet.

Herr **Löwenberg**-Düsseldorf. Ich habe 32 Luetiker verschiedenster Stadien mit dem Präparat Cyarsal behandelt; es waren alle Stadien und Erscheinungsformen darunter, Früh- und Spätsyphilide, auch gummöse Erkrankungen. Mir kam es darauf an zu erproben, wie das Präparat auf die luetischen Erscheinungen wirkt, und wie es vertragen wurde; 0,01 und 0,02 alle 2—3 Tage wurden intramuskulär sehr gut vertragen, größere Dosen schlechter. Alle Erscheinungen gingen gut zurück, Schleimhautpapeln und frische Exantheme schneller, wie ich es je mit einem Hg-Präparat gesehen, in vielen Fällen nicht weniger schnell als mit Salvarsan. Da weite ärztliche Kreise frische sekundäre Lues noch immer mit Hg vorbehandeln, mit den unlöslichen Salzen die infektiösen Erscheinungen aber nur langsam schwinden, so scheint mir das Cyarsal in dieser Beziehung eine Lücke auszufüllen und es dürfte mit großer Berechtigung als eines der zur Zeit besten löslichen Quecksilberpräparate in den Heilschatz aufgenommen werden.

Herr **Werther**-Dresden fragt an: Wenn das Hg als Katalysator wirkt, genügt dann nicht eine minimale Dosis? Warum denn Sublimat 0,04 pro dosi in der Mischspritze?

Herr **Linser**-Tübingen. Die Warnung Kolles vor dem Sublimat stimmt praktisch für den Menschen nicht. Wir haben bei jetzt vielleicht 40 000 Sublimat-Salvarsan-Mischinjektionen keine nennenswerten Schädigungen gesehen. Speziell fällt es immer auf, daß Nierenreizungen sozusagen nie vorkommen; jedenfalls sahen wir nie eine Nephritis auftreten, wie dies bei den andern Hg-Anwendungen doch nicht so selten ist. Auch Stomatitis kommt bei kleinen Sublimatdosen (0,02 bis 0,04) selten vor, obwohl unsere Kranken meist rauchten. Höhere Sublimatdosen führen nicht weiter. Wir haben, um der Forderung nach reichlicheren Hg-Gaben



entgegenzukommen, einige Monate 0,06—0,1 $HgCl_2$ beigemischt. Die Resultate waren bezüglich der Rezidive nicht besser. Ich empfehle daher weiter 0,02—0,04 als Normaldosis. Damit haben wir bei 5—6000 Patienten bisher sehr gute Erfolge aufzuweisen: Bei ca. 1000 gut Nachkontrollierten nur ca. 5 äußere Rezidive; die WaR. wird auch bei älteren Fällen sehr gut beeinflußt. Wir haben ca. 250 Fälle seit bald 3 Jahren in Kontrolle, über die nächstens berichtet werden soll. Auch intralumbal wird die Mischung natürlich entsprechend verringert gut vertragen.

Mir scheint das Wesentliche an der Methode nur die einzeitige intravenöse Anwendung von Hg und Salvarsan zu sein. Ob man Sublimat oder Novasurol oder Cyarsal nimmt, kommt erst in zweiter Linie in Betracht. Bei dieser bequemen, schmerzlosen und nebenerscheinungslosen Behandlung kann man viel intensivere Kuren durchführen. Wir geben in der Regel für Männer pro Kur 6—7 g Neosalvarsan + 0,5 $HgCl_2$ und machen in allen seropositiven Fällen 2 solche Kuren. Selbst schwierige Patienten kommen dabei immer wieder daher, und so kann man mit dieser Methode eben viel mehr in der Syphilisbekämpfung leisten. Nach Aussagen zahlreicher Praktiker ist unsere Methode die jetzt meist angewandte und sogar die von den Patienten jetzt vielfach direkt verlangte.

Herr **Oelze**-Leipzig: **Schlußwort.**

Herr Rothmann, der zuerst ultramikroskopische Studien bei der Linser-Methode angestellt hat, bezeichnet mit Recht das Cyarsal als halbkomplex, auch beim Cyarsal habe ich im Dunkelfeld die Entstehung von Hg festgestellt, es fällt die besonders feine Dispersion auf. Herrn Linser stimme ich bezüglich der geringeren intravenösen Hg-Dosierung im Vergleich mit der intramuskulären vollkommen bei. Mit dem leichtlöslichen Cyarsal lassen sich hohe Dosen verabfolgen, trotzdem habe ich die Dosierung vergleichsweise niedrig angesetzt; wie Herr Werther andeutet, könnte man darin sogar noch weiter gehen, allerdings verhindern sog. Katalysatorgifte minimale Dosierung. Den sog. angioneurotischen Symptomenkomplex sehe ich sehr selten, jedenfalls nicht öfter als bei reiner Salvarsantherapie. Allgemein wird die gute Verträglichkeit der Salvarsan-Cyarsalmischspritze betont. In Anbetracht der guten klinischen Wirkung und mit Rücksicht auf die für die Praxis wichtige Tatsache, daß die Mischspritze von den Patienten der getrennten Injektion weit vorgezogen wird, glaube ich der Cyarsalmischspritze für die Bekämpfung der Lues Bedeutung und Wert beimessen zu sollen.

---

13. Herr **Glück**-Sarajevo: **Über die klinischen Eigentümlichkeiten der endemischen Syphilis in Bosnien.**

M. H.! Wenn ich es wage, Ihre Aufmerksamkeit heute — wo die Syphilisforschung ganz im Zeichen der Serologie steht — für eine rein klinische Studie in Anspruch zu nehmen, so geschieht dies darum, weil mir scheint, daß die Schlußfolgerungen, zu denen ich auf Grund klinischer Beobachtung komme, vielleicht doch allgemeinere Bedeutung haben könnten.



Die Endemien der Syphilis, die wohl früher eine größere Rolle in der klinischen Geschichte der Syphilis gespielt haben, werden jetzt kaum noch beachtet. Von den allermeisten Autoren wird ihnen die Berechtigung einer klinischen Sonderstellung abgesprochen. Ihre Entstehung soll sie hauptsächlich Ärzten verdanken, die, mit der Symptomatologie der Syphilis nicht genügend vertraut, verschiedenartige Hauterkrankungen mit als luetisch erkannten, und dadurch wäre auch ein von der gewöhnlichen Syphilis abweichendes Bild entstanden, während geschulte Syphilidologen an den endemischen Fällen nichts Besonderes, höchstens die Häufung einzelner Symptomgruppen und die Seltenheit anderer feststellen konnten.

Es ist ja nun richtig, daß der einzelne Fall endemischer Syphilis sich von einem gewöhnlichen Syphilisfall nicht unterscheidet; auch die Beobachtung zahlreicherer Fälle ergibt vielleicht nur eine Häufung von Späterscheinungen, Seltenheit primärer Affektionen, das Fehlen von Tabes und Paralyse. Verfügt man aber über vieljährige Beobachtung endemischer Syphilis, durchforscht man ein klinisches Material, das sich durch 25 und mehr Jahre angesammelt hat, und prüft man es auf die Häufigkeit einzelner Symptome, so kommt man zu ganz überraschenden Resultaten. Ich kann Ihnen heute noch keine genauen Schlußzahlen angeben, die Statistik unserer Syphilisfälle ist leider noch nicht gänzlich fertiggestellt, aber was ich Ihnen angeben werde, wird genügen, um sich ein Bild über den eigentümlichen Verlauf der endemischen Syphilis in Bosnien zu machen.

Als zur endemischen Syphilis gehörend wurde nur derjenige Fall betrachtet, der aus einer notorisch durchseuchten Gegend stammt und bei dem man eine genitale Infektion ausschließen konnte, denn es ist doch mit eines der Kennzeichen der endemischen Syphilis, daß sie sich auf extragenitalem Wege verbreitet.

Betrachtet man das statistische Material von diesem Gesichtspunkt aus, so fällt vor allem auf, daß alle, aber auch unterschiedlos alle Fälle ohne Primäraffekt zur Beobachtung kommen. Ich habe allerdings die Diagnose Primäraffekt, besonders der Mundschleimhaut, von dem Vorhandensein einseitiger Drüsenschwellungen und dem Fehlen anderweitiger spezifischer Erscheinungen an der Mundschleimhaut abhängig gemacht. Ganz auffallend ist das vollkommene Fehlen von Primäraffekten der Lippen, wo doch den infizierten gemeinsamen Eßgeräten und Rauchwerkzeugen eine besondere Rolle bei der Übertragung der endemischen Syphilis beigelegt wird. Daß Primäraffekte am Genitale bei der endemischen Syphilis weder anamnestisch noch klinisch beobachtet werden, ist eine allbekannte Tatsache. Viel erstaunlicher ist aber das Fehlen von extragenitalen Primäraffekten, und als Erklärung hierfür wurde ein häufiges Übersehen der primären Affek-

tionen von seiten des Erkrankten angenommen. Ich komme auf diesen Punkt noch später zu sprechen, denn der primäraffektlose Verlauf der endemischen Syphilis erscheint mir von ganz besonderer Bedeutung.

Eine weitere Eigentümlichkeit der endemischen Syphilis im Frühstadium ist die ganz außerordentliche Seltenheit von Frühexanthemen, überhaupt von universellen Exanthemen der Frühperiode; dagegen zeigen etwa 55% aller unserer endemischen Frühfälle Schleimhautaffektionen in Form flacher oder hypertrophischer Kondylome, am Scrotum oder Anus lokalisierter Hautkondylome. Daß manches Mal auch Früherscheinungen im ausgedehnteren Maße die Haut befallen, ist nicht zu leugnen, insbesondere sind gruppierte Syphilide etwas häufiger, nichtsdestoweniger gehört ein allgemeines Frühsyphilid jedweder Form, wie wir es bei der größten Anzahl sporadischer Syphilisfälle sehen, zu den allergrößten Seltenheiten bei der endemischen Syphilis.

Viel häufiger dagegen sehen wir bei der endemischen Syphilis gruppierte lichenförmige Syphilide, impetigenöse rupiaartige Exantheme von allgemeiner Ausdehnung und dann außerordentlich häufig die für die endemische Syphilis so charakteristischen tuberoserpiginösen Hauterscheinungen, Gummen der Haut, der Knochen, gummöse Erkrankungen der Nase und des Gaumens.

Ganz auffallend ist die Tatsache, daß bei keinem unserer endemischen Syphilisfälle — ihre Zahl beläuft sich auf über $7^1/_2$ Tausend — ein Leukoderm zu verzeichnen war. Ebenso finde ich nur bei zweien von diesen Fällen eine Alopecia specifica verzeichnet, ich finde keinen einzigen Fall von endemischer Syphilis mit einer Nagelerkrankung. Ganz selten sind auch spezifische Augenerkrankungen, Fälle von Iritis und Iridocyklitis specifica beobachteten wir nur bei Syphilis, die mit Primäraffekt verlief. Papeln der Bindehaut sind dagegen nicht so selten. Ich habe in meinem endemischen Material über 50 solcher Fälle.

Was nun die Erkrankungen innerer Organe anbetrifft, so scheinen dieselben viel seltener zu sein als bei der gewöhnlichen Syphilis, insbesondere gehören Gefäßerkrankungen auf luetischer Basis bei unserer bäuerlichen Bevölkerung, die ja hauptsächlich von der endemischen Syphilis heimgesucht wird, zu den allergrößten Seltenheiten. Späterkrankungen der Leber und Milz kommen vor, dagegen ist mir ein Fall von luetischer Lebercirrhose bei einem Bauern nicht bekannt geworden.

In bezug auf Nervenerkrankungen ist ja das Fehlen von Tabes und Paralyse bei endemischer Syphilis häufig hervorgehoben worden. Cerebrospinale Erkrankungen und Gummen kommen wohl vor, wenn auch selten; ich kann mir aber über die Häufigkeit dieser Fälle kein genaues Bild machen, weil dieses Material noch gar nicht bearbeitet ist. Dagegen muß ich feststellen, daß ich bei endemischer Syphilis keinen einzigen Fall von Neurorezidiv mit oder ohne Salvarsan

beobachten konnte, während ich in meiner Statistik 13 Fälle von Neurorezidiv nach Salvarsanbehandlung bei mit Primäraffekt verlaufenden Syphilisfällen zählen konnte.

Bevor ich auf die Heredität der endemischen Syphilis zu sprechen komme, möchte ich nur noch eine Tatsache hervorheben, und dies ist das häufige familiäre Auftreten der endemischen Syphilis, so zwar, daß alle oder fast alle Familienmitglieder mit fast denselben Erscheinungen zur Beobachtung kommen. Ich habe in meiner Statistik über 230 Familien, darunter solche mit 8 und 10 Mitgliedern, die alle gleichzeitig mit Schleimhautaffektionen in Behandlung standen. Bei keinem von diesen konnte ein Primäraffekt festgestellt werden — weder genital noch extragenital. Natürlich kommt es vor, daß das eine oder das andere von diesen Familienmitgliedern auch noch ein gruppiertes Syphilid zeigt oder eine tubero-serpigenöse Affektion, aber im allgemeinen zeichnen sich diese Fälle durch die Gleichartigkeit der Erscheinungen aus. So sehen wir nicht selten Geschwister mit impetigenösem Exanthem ohne Primäraffekt, Kinder und Eltern gleichzeitig mit Spätformen erkranken und Ähnliches.

Sehr auffällig ist das Verhalten der Heredität bei der endemischen Syphilis, eine Tatsache, die Dühring schon flüchtig gestreift hat. Es ist dies das Fehlen jener Krankheitsbilder, die wir als zur kongenitalen Syphilis gehörig kennen. Eine Durchsicht des Materials unserer Gebärabteilung hat ergeben, daß keine einzige Bäuerin je zur Aufnahme gelangte, die ein syphilitisches Kind zur Welt gebracht hätte. Die syphilitischen Foeten gehörten vor dem Kriege bei uns zu den allergrößten Seltenheiten. Ebenso ergab eine Umfrage bei Ärzten des Landes, daß trotz der großen Verbreitung der Syphilis Fehlgeburten auf syphilitischer Grundlage bei Bäuerinnen sehr selten vorkommen. Dagegen beobachten wir häufig — in jedem Jahr kommen einige solcher Fälle vor — daß früh- oder spätsyphilitisch kranke Mütter symptomfreie, ausgetragene, kräftige Kinder zur Welt bringen. Erst kürzlich hatte ich eine Familie an der Abteilung, in welcher Mutter und drei Kinder Schleimhauterscheinungen zeigten, während der Säugling das einzige symptomlose Familienmitglied war. Ebenso brachte vor kurzem eine ausgebreitete tuberoserpeginöse Syphilide zeigende Mutter ein völlig gesundes Kind zur Welt. Auffallend ist weiter, daß wir bis vor dem Kriege — durch den Krieg ist allerdings eine Verschiebung eingetreten — bei bäuerlichen Kindern die für hereditäre Syphilis charakteristischen Hauterscheinungen nicht beobachten konnten. Ozaena, Rhinitis, Pemphigus syphiliticus kommen in von Syphilis durchseuchten Gegenden nie vor. Ebenso fällt ein absolutes Fehlen der Hutchinsonschen Trias auf; insbesondere Zahndeformitäten, nach welchen ich besonders gefahndet habe, werden bei Bauernkindern.



auch aus durchseuchten Gegenden, nicht beobachtet. Sehr häufig dagegen sind bei größeren Kindern Späterscheinungen aller Formen zu beobachten, eine Erscheinung, für welche Fournier den Begriff Syphilis hereditaria tarda geschaffen hat, die aber meiner Ansicht nach mit Heredität sicher nichts zu tun hat.

Als letzten Punkt zur Charakteristik der endemischen Syphilis möchte ich noch ihre leichte Beeinflußbarkeit durch die Therapie und die verhältnismäßige Seltenheit der Rezidive und eine häufige Selbstheilung erwähnen. Kaum der hundertste Teil unserer Patienten kommt zur Wiederbehandlung und wenn, dann gewöhnlich nach 8—10 Jahren, auch wieder nur mit Hauterscheinungen. Ich will aber auf diesen Punkt kein besonderes Gewicht legen, denn das Nichterscheinen ist nie ein Beweis, daß der Patient rezidivfrei geblieben ist.

Die Wassermannsche Reaktion zeigt anscheinend dasselbe Verhalten wie bei der gewöhnlichen Syphilis. Er scheint mir nur, daß positive Reaktionen ohne Antezedenzien bei uns häufiger sind als anderswo. In diesem Punkte sind unsere Untersuchungen noch nicht abgeschlossen. Ebenso kann ich nichts Sicheres über Liquorbefunde, die für unsere Frage sehr wichtig sind, berichten. Die wenigen untersuchten Fälle zeigen keinerlei Absonderheiten.

Wenn ich nun zusammenfasse, so charakterisiert sich die endemische Syphilis in Bosnien:

Durch primäraffektlosen Verlauf, die Seltenheit von allgemeinen Früherscheinungen, die Häufigkeit von Schleimhauterscheinungen, begrenzten Frühsymptomen der Haut und die Häufigkeit von Spätrezidiven der Haut, der Schleimhaut und der Knochen. Sie charakterisiert sich weiter durch Fehlen von Pigmentveränderungen, Alopecie und Nagelerkrankungen, durch große Seltenheit von Augenerkrankungen und die große Seltenheit von Erkrankungen der inneren Organe, insbesondere das Fehlen von Gefäßerkrankungen. Weiter ist für die endemische Syphilis charakteristisch das Fehlen von Tabes und Paralyse und das Nichtvorkommen von Neurezidiven mit oder ohne Salvarsanbehandlung. Es ist bei der endemischen Syphilis weiter die mangelnde Heredität in klinischer Beziehung auffällig. Auffällig ist die leichte Heilbarkeit und die häufige Selbstheilung, und zuletzt ist noch bei dem den Begriff „endemisch" kennzeichnenden familiären Auftreten der endemischen Syphilis die sehr häufige Gleichförmigkeit der Symptome gleichzeitig Erkrankter hervorzuheben.

Es sind dies, wie Sie sehen, genügend Eigentümlichkeiten, um einer Endemie ein besonderes Gepräge zu geben.

Von allgemeiner Bedeutung und zu unseren neueren Erfahrungen passend ist das Fehlen von Leukoderm, Alopecie, Nagelerkrankungen, Neurorezidiven, bei gleichzeitigem Fehlen von Tabes, Paralyse, Gefäß-

erkrankungen. Diese Tatsachen würden ja die auf Grund von Liquorbefunden vermuteten und nicht geklärten Zusammenhänge zwischen diesen Krankheitserscheinungen bestätigen. Da ich noch nicht über genügend Liquoruntersuchungen endemischer Syphilis verfüge, kann ich auf diesen, sicher sehr interessanten und sehr wichtigen Punkt nicht näher eingehen.

Dagegen ist dem durch seine Lokalisation — Fernbleiben von Zentralnervensystem und Gefäßen — so gutartigen Verlauf der endemischen Syphilis größere Aufmerksamkeit zu widmen. Man frägt sich doch, warum verläuft die endemische Syphilis anders als die sporadische?

Da sind bisher zwei hypothetische Möglichkeiten in Erwägung gezogen worden. Einerseits der anders geartete Nährboden, andererseits die veränderte Spirochäte.

Was nun die erste Möglichkeit anbetrifft, so kann sie auf Grund vielfältiger Beobachtung als nicht zutreffend abgelehnt werden. Infiziert sich der Bosnier auf gewöhnliche genitale oder extragenitale Weise bei Entwicklung des gewöhnlichen Bildes eines Primäraffekt, so zeigt seine Syphilis keine Absonderheiten, es kommt genau so wie bei andern zur Entwicklung von Tabes und Paralyse, zu Gefäßerkrankungen, es sind Leukoderm und Alopecie genau so zu beobachten wie anderswo, es kommt auch zur Entwicklung von kongenitaler Syphilis usw. Es ist dies ja jetzt sehr leicht festzustellen. Die im Krieg von Männern und Frauen auf genitalem Wege akquirierte Syphilis demonstriert uns mit der Sicherheit eines grausamen Experimentes die klinischen Unterschiede im Verlauf eines gewöhnlichen und einer endemischen Syphilisfalles. Es hat sich bei uns das allgemeine klinische Bild nach dem Kriege sehr zuungunsten der endemischen Syphilis verschoben. Insbesondere auffallend ist die Häufung ganz kommuner hereditärer Fälle im Gegensatz zu ihrem früheren Fehlen derselben bei der bäuerlichen Bevölkerung. Die Tabes und Paralyse werden wohl erst später ihren Einzug halten. Der anders geartete Nährboden kann also nicht als Ursache für den abgeänderten Verlauf der endemischen Syphilis in Betracht kommen. Dagegen muß ernsthaft in Erwägung gezogen werden, ob die die endemische Syphilis verursachende Spirochäte nicht derartige biologische Eigentümlichkeiten angenommen hat, welche die Modifikation im Verlaufe der endemischen Syphilis erklären könnten. Die Frage der neurotrop veranlagten Spirochäte wurde vielfach und wird auch noch in der letzten Zeit diskutiert, ohne daß man sich mit Sicherheit für oder wider eine solche biologische Varietät entscheiden konnte. Unser klinisches Material schafft in dieser Beziehung auch keine Klarheit, denn wenn mir auch sechs Fälle von gewöhnlichen Infektionen, vermittelt durch Bäuerinnen, aus der Vorkriegszeit bekannt geworden sind, so habe ich doch keine Möglichkeit, zu entscheiden, ob

die Infizierenden endemisch syphilitisch krank waren, auch ist noch keiner von diesen Fällen an Tabes oder Paralyse erkrankt. Das Material des Krieges ist in dieser Beziehung ganz verwirrend und wenig brauchbar.

Es muß aber zur Erklärung des abgeänderten Verlaufes der endemischen Syphilis noch eine dritte Möglichkeit in Betracht gezogen werden, die sich aus dem klinischen Bilde der endemischen Syphilis ergibt und die meines Wissens bisher noch nicht erwogen wurde.

Es fällt bei der endemischen Syphilis doch vor allem der primäraffektlose Verlauf ins Auge. Diese Tatsache ist um so auffälliger, als allgemein angenommen wird, daß die endemische Syphilis durch infizierte, gemeinsam benutzte Eß-, Trink- oder Rauchgeräte verbreitet wird. Sollte diese Art der Verbreitung der Syphilis nicht nur hypothetisch sein, so müßte es doch unendlich häufiger zur Entwicklung von Lippensklerosen kommen und diese werden bei der bäuerlichen Bevölkerung fast ausnahmslos nicht beobachtet. Ich kenne zwar 3 Fälle von Lippensklerosen bei Bauern aus den letzten 2 Jahren, konnte aber in einem durch Konfrontation in den anderen mit Hilfe der Anamnese ihre Abstammungen von nicht endemisch syphilitischen Frauen feststellen. Dagegen beweisen doch die bekannte Glasbläsersyphilis und aus der letzten Zeit die Fälle von Rille, daß durch Gerätschaften vermittelte Syphilisinfektion mit Primäraffekt verläuft. Die Primäraffektlose, und in der weiteren Entwicklung, der modifizierte Verlauf des endemischen Syphilisfalles erlaubt es die Hypothese aufzustellen, daß es sich bei der endemischen Syphilis um direkte Blutinfektionen handelt. Zieht man in Erwägung, daß auch bei anderen Infektionskrankheiten der Verlauf abhängig ist von der Art, wie der Infekt gesetzt wird, so darf die Möglichkeit einer Modifikation des Syphilisverlaufes abhängig von der Art des Infektes nicht ohne weiteres abgelehnt werden. Milzbrand, Rotz, Pest sind exquisite Beispiele wie der Verlauf einer Infektionskrankheit von der Art des Infektionsweges abhängig ist. Die Vor-Jennerschen Versuche (in der Türkei, Kleinasien) einer Schutzimpfung mit Pockeneiter vom Menschen stammend beweisen, daß auch die Variola durch eine Infektion von der Haut in ihrem Verlauf modifiziert wurde. Um so leichter ist etwas Ähnliches bei der Syphilis anzunehmen, da es ja für die Entwicklung der, allerdings noch dunklen, immuno-biologischen Vorgänge und Zustände bei der syphilitischen Infektion nicht gleichgültig sein kann, ob der Keim unmittelbar ins Blut gelangt oder erst sich in der Haut ansiedelt und von dort aus nach kürzerer oder längerer Zeit in dem durch die lokale Infektion schon veränderten Organismus sich generalisiert. Ein klassisches Beispiel, daß der Verlauf der Syphilis von der Art, wie der Infekt gesetzt wird, abhängig sein kann, bietet uns die hereditäre Syphilis, bei welcher die, eine gewöhnliche Syphilis des Vaters

verursachende Spirochäte eine symptomlos verlaufende Syphilis der Mutter und eine typische kongenitale Syphilis des Kindes erzeugen kann.

Auf die Bedeutung, welche die Bestätigung dieser Hypothese für die Pathologie der Syphilis haben könnte, möchte ich hier nicht näher eingehen.

Es frägt sich jetzt nur noch, auf welche Weise es denn zu einer direkten Blutinfektion bei der endemischen Syphilis kommen kann? Wie könnte die Spirochäte übertragen werden? Heute, wo wir wissen, welche Bedeutung für die Verbreitung von Infektionskrankheiten die am menschlichen Körper parasitierenden Lebewesen haben, ist es sehr bestechend, auch für die Syphilis die Möglichkeit einer Übertragung durch Wanzen, Läuse oder Flöhe ins Auge zu fassen. Eine solche Annahme ist um so plausibler, als wir wissen, daß endemische Syphilis nur in Gegenden, die vor Schmutz strotzen, haust. Und daß Schmutz heute mit Verwanzung und Verlausung identisch ist, wissen wir ja nur zu genau.

Wir wissen auch, daß die endemische Syphilis aus Gegenden, in welchen mit höherer Kultur auch eine Besserung der äußeren Lebensbedingungen stattgefunden hat, verschwunden ist. Nicht zuletzt muß man ja versuchen, eine Erklärung für die Häufigkeit der nicht endemischen primäraffektlosen Syphilis zu finden, und da ist heute unbedingt die Möglichkeit einer Übertragung durch Zwischenwirte in ernsthafte Erwägung zu ziehen.

Ich möchte am Schluß meiner Ausführungen nicht unerwähnt lassen, daß einige Versuche mit Wanzen, auf die sicher heute noch mangelhafte Technik will ich nicht eingehen, negativ verlaufen sind. Näheres darüber kann ich Ihnen vielleicht am nächsten Kongreß berichten.

Diskussion.

Herr **Galewsky**-Dresden fragt noch einmal an, wie es mit Tabes und Paralyse bei der endemischen Lues in Bosnien und Dalmatien steht, da uns der Vater des Vortr. das Bestehen von Tabes und Paralyse bei der endemischen Lues geleugnet hat.

Herr **Arning**-Hamburg sagt über die Vorgeschichte der Kenntnis endemischer Lues in Bosnien und Dalmatien, daß der Vater Glücks bei unserem Serajewo-Kongreß Mitteilung über diese Krankheitsform machte und dabei hervorhob, diese Luesform führe nicht zur Metalues, es gäbe keine Paralyse und Tabes in Bosnien. Bald darauf machte der innere Kliniker in Serajewo darauf aufmerksam, daß es auch in Bosnien Tabes und Paralyse gebe. Nach den heutigen Mitteilungen können wir wohl annehmen, daß die eigentliche endemische Lues in Bosnien tatsächlich nicht neurotrop verläuft und die wenigen vorhandenen Fälle von Paralyse und Tabes auf normaliter ackuirierte, mit P.-A. aufgetretener, Lues zurückgeführt werden können.

Herr **Hugo Müller**-Mainz. In Mainz befinden sich im französischen Zentrallazarett sehr zahlreiche syphilitisch erkrankte Marokkaner. Ganz außergewöhnlich selten zeigt sich dabei Beteiligung des Zentralnervensystems. Es scheint eine be-



sondere Resistenz gegen Salvarsan vorzuliegen. Die Erkrankten zeigen fast ausschließlich Späterscheinungen. Daher erfolgt auch verhältnismäßig selten Infektion der Bordellinsassinnen durch die Marokkaner trotz ihres außerordentlich regen Besuches der öffentlichen Häuser. Die Resistenz gegen Salvarsan sowie eine eigene Beobachtung gibt Anlaß, immer wieder auf Eigenarten der Spirochätenstämme verschiedener Rassen das Augenmerk zu richten: Ein Marokkaner infizierte eine Deutsche. 6 Wochen nach der Ansteckung erscheinen spirochätenreiche Rupien der Schultergegend. Ein Mainzer junger Mann wird von demselben Mädchen angesteckt und zeigt ebenfalls schon wenige Wochen nach dem Auftreten des Primäraffekts schwerstes großpustulöses universelles Syphilid unter mehrwöchentlichem Fieberanstieg. Beide weiße Patienten zeigten fernerhin ausgesprochene Resistenz gegen Salvarsan. Kalomelspritzen wirkten günstig.

Herr **Gärtner**-Kiel. In Marokko ist von französischer Seite während des Krieges festgestellt worden, daß die endemische Syphilis milde verläuft. Sie ist in der einheimischen Bevölkerung in 70% zu finden. Systematische Untersuchungen ergeben im Frühstadium etwa ebenso viele pathologische Liquores wie unter der französischen Bevölkerung. Dahingegen sind in den älteren unbehandelten Fällen bei den Marokkanern weniger pathologische Liquores zu finden als bei den Franzosen. Es wird daher eine spontane Rückbildung angenommen. Eine Verschiedenheit des Virus wird von den Franzosen abgelehnt, da die in Marokko infizierten weißen Franzosen einen ebensolchen Luesverlauf darboten wie bei Infektion in der Heimat. Die Tabes und Paralyse ist ausgesprochen selten. Eine Erklärung geben die Franzosen nicht.

In Ostpreußen (2—3% der Bevölkerung syphilitisch) kommen pro Jahr 27 Paralytiker auf 1 Million der Bevölkerung zur Aufnahme, in dem zu 10% verseuchten Berlin 359. In einer zu 70% syphilitisch infizierten Eingeborenenbevölkerung müßten über 2400 Paralytiker zu Beobachtung kommen; man findet aber nur 2—5. Diese Unterschiede sind so gewaltig, daß man sie klären muß.

---

14. Herr **Kuznitzky** und Fräulein **Fuchs**-Breslau: **Über Nebenwirkungen verschiedener Salvarsanpräparate, besonders an Frauen.**

Meine heutigen Mitteilungen beruhen auf Beobachtungen und Untersuchungen, die ich gemeinsam mit Fräulein Dr. D. Fuchs vor einigen Jahren in der Breslauer Hautklinik gemacht habe.

Es erscheint vielleicht nicht mehr zeitgemäß, daß wir heute, nachdem das Salvarsan bereits länger als 10 Jahre am Menschen erprobt worden ist, noch solche Beobachtungen vorlegen, die sich auf Nebenwirkungen dieses Mittels beziehen. Man sollte meinen, seine Eigenart in dieser Hinsicht sei bereits so gut bekannt, daß es schwer halten dürfte, die Kenntnis dieser Dinge noch durch neue Daten zu erweitern. Tatsächlich sind auch seit den umfassenden Zusammenstellungen von Wechselmann, Schmitt, Gennerich und Mentberger nur noch wenige Publikationen erschienen, die unser Wissen hierüber vertieften.

Unsere Studien haben wir lediglich an syphiliskranken Frauen (und Kindern) angestellt, welche die Poliklinik der Hautklinik aufsuchten,



so daß unser Thema in seiner Hauptsache eigentlich nur von den **Nebenwirkungen des Salvarsans bei Frauen** handelt, und als ihr Ergebnis läßt sich vorwegnehmen, daß die Frauen durch das Salvarsan im allgemeinen gefährdeter sind als die Männer, daß bei ihnen Nebenwirkungen zu beobachten sind, die bei Männern entweder gar nicht oder nur in bedeutend geringerem Maße vorkommen. Ein solches Verhalten erschien auf den ersten Blick merkwürdig, da man in der Pharmakologie und Toxikologie damit gewöhnlich nicht rechnet. Es sind zwar auch hier, insbesondere bei den gewerblichen Vergiftungen, gewisse Analoga vorhanden — so wird von einer Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bei den Vergiftungen mit Blei, mit Sulfonal, bei der Tabakfabrikation, gesprochen — doch sind dies Ausnahmen. In unseren Fällen findet diese Eigentümlichkeit des Salvarsans möglicherweise eine Erklärung darin, daß das Mittel vor allem ein Gefäßgift ist und als solches bei Menschen mit labilem, leicht beeinflußbarem Gefäßsystem, also besonders bei Frauen, seine spezifischen Nebenwirkungen öfter und reiner entfaltet.

Eigentlich waren klinische Erfahrungen besonders in der Frage der Dosierung schon lange geeignet, unsere Aufmerksamkeit auf diesen Punkt hinzulenken. So ist man im Laufe der Zeit aus Gründen der besseren Verträglichkeit der Salvarsanpräparate allmählich dazu gekommen, ganz allgemein für Frauen nicht nur die Gesamtdosis, sondern auch die Größe der Einzeldosen herabzusetzen. Man hat eben bemerkt, daß die für Männer gut bekömmlichen Dosen, z. B. 0,45—0,6, von den Frauen nicht ebenso gut vertragen wurden, so daß man bei ihnen jetzt gern vermeidet, über 0,45 pro Injektion hinauszugehen.

Die Selbstverständlichkeit, mit der wir heute diese differenzierte Dosierung bei Männern und Frauen ausführen, ist durch das sonst allgemein übliche therapeutische Verhalten nicht begründet; man macht zwar Unterschiede in der Dosierung z. B. von Morphin, Digitalis usw. bei Erwachsenen und Kindern, aber nicht bei Männern und Frauen.

Wir möchten zunächst die Nebenwirkung des Salvarsans auf die Leber und die Genitalorgane der Frauen erwähnen. Man kann hier nur ganz hypothetisch an die komplizierten Beziehungen von Leberfunktion und Gravidität, an das Überwiegen von Leber- und besonders Gallenleiden bei Frauen, an Störungen im Genitaltraktus usw. denken. Auf der anderen Seite wäre daran zu erinnern, daß das Salvarsan als Arsenpräparat eine gewisse Affinität zur Leber besitzt, so daß man gerade bei der üblichen, über längere Zeit sich erstreckenden Behandlung mit diesem Mittel wohl berechtigt wäre anzunehmen, daß beim weiblichen Geschlecht ein Locus minoris resistentiae gerade innerhalb der erwähnten Organe für eine toxische Organotropie des Salvarsans vorhanden ist. Wie dem auch sei, es bleibt auffällig, daß



bei lueskranken Frauen ein gehäuftes Auftreten von Früh- und Spätikterus nach Salvarsanbehandlung zu konstatieren ist. Ich möchte hier nicht das ganze Problem des Spätikterus aufrollen, wieweit er als toxisch, wieweit er als Hepatorezidiv oder als Kombinationswirkung von Salvarsan und Lues aufzufassen ist; es bleibt jedenfalls sehr auffallend, daß sich bei einem Vergleich der Zahlen ikteruskranker Frauen und Männer unseres poliklinischen Materials ein Verhältnis von ca. 2:1 ergibt. Uns ist das Phänomen des Spätikterus schon in den Jahren 1914/15 aufgefallen, und schon damals konnten wir die überwiegende Beteiligung des weiblichen Geschlechts feststellen.

Die Ziffern der in den Jahren 1912—1920 in unseren Polikliniken zur Beobachtung gelangten Ikteruserkrankungen bei Männern und Frauen sind folgende:

Jahr:	Männer:	Frauen:
1912	1	0
1913	1	0
1914	2	3
1915	3	9
1916	10	18
1917	9	17
1918	15	16
1919	8	16
1920 (1. Oktober)	2	12
	51	91

Diese Zahlen machen wohl ohne Zweifel das Überwiegen des weiblichen Geschlechtes bei der Lebererkrankung deutlich. Immerhin sind sie nicht gegen jeden Einwand gesichert, da erst noch die Zahlen der Ikterusfälle mit denen der überhaupt behandelten Syphilitiker verglichen werden müßten. Das war uns jedoch nicht möglich, weil die Notizen darüber infolge der Kriegsverhältnisse nicht genau und ausreichend genug vorhanden waren. Wir möchten aber glauben, daß auch ein solcher Vergleich an dem obigen Resultat nichts ändern würde.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei den toxischen Exanthemen nach kombinierter Salvarsan-Quecksilberbehandlung, die wir in den letzten 2 Jahren im Allerheiligen-Hospital beobachten konnten. Auch hier war ein Überwiegen der Frauen zu konstatieren, indem von insgesamt 30 beobachteten Fällen 19 Frauen und nur 11 Männer erkrankt waren. Es handelte sich bei diesen allgemein bekannten Erscheinungen um 11 leichte universelle Exantheme, d. h. solche, die ohne oder nur mit geringer Temperatursteigerung und leichter Abschuppung nach wenigen Tagen abheilten, und 18 schwere universelle Exantheme, die mit zum Teil recht hohen Temperatursteigerungen, schwerer exfoliativer Dermatitis und sekundären Pyodermien einhergingen, schubweise exacerbierten und

gewöhnlich viele Wochen dauerten. Von den 11 leichten universellen Exanthemen betrafen 4 Männer und 7 Frauen, von den 18 schweren 7 Männer und 11 Frauen. Auch für diese Ziffern gilt der Einwand, der vorhin erhoben worden ist, da ein Vergleich der erkrankten Fälle mit den überhaupt behandelten auch hier natürlich fehlt (weil er kaum zu erbringen ist).

Nach dem über den Spätikterus Gesagten dürfte es nicht ohne Interesse sein, festzustellen, wie viele von den in der Literatur niedergelegten, nach Salvarsanbehandlung entstandenen Erkrankungen an akuter bzw. subakuter gelber Leberatrophie bei Frauen beobachtet worden sind. Vielleicht ist auch hier eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes zu konstatieren, jedenfalls ist die Ziffer der an akuter Leberatrophie erkrankten Frauen vor der Salvarsanzeit schon immer erheblich größer gewesen als die der Männer.

Was die Nebenwirkungen des Salvarsans auf die Genitalsphäre der Frauen anlangt, so können wir die Beobachtungen, die zuletzt Weinberg darüber mitgeteilt hat, und die auch schon früher von Mucha, Kannengießer und Schmitt gemacht worden sind, in vollem Umfange bestätigen. Auch wir haben in einigen Fällen heftige Genitalblutungen, die nach jeder Salvarsaninjektion auftraten, gesehen. Es war uns schon öfter aufgefallen, daß die Frauen angaben, während der Salvarsankur länger dauernde und stärkere menstruelle Blutungen zu haben, als sie es sonst gewohnt waren. Wir haben diese Angaben, weil sich die Patientinnen im übrigen wohlfühlten und keinerlei andere Störungen zeigten, zunächst bei der Behandlung nicht in Rechnung gestellt, bis wir durch 2 außerordentlich heftige Erkrankungen auf diesen (ominösen) Zusammenhang aufmerksam wurden. Die Genitalblutungen traten auf, ohne daß von uns oder den Gynäkologen irgendein pathologischer Befund an den Genitalien erhoben werden konnte. Allerdings hatte die eine unserer Patientinnen 4 Monate vor Beginn der Salvarsanbehandlung eine Frühgeburt, die andere 2 Monate vorher eine Auskratzung des Uterus durchgemacht. Bei dieser Kranken bestand außerdem noch eine Cervicalgonorrhöe. In beiden Fällen sistierten die Blutungen sofort nach Aussetzen der Salvarsanbehandlung.

Hierher gehören auch die beiden Fälle schwerster allgemeiner, auch genitaler, Blutungen (Aleukia hämorrhagica), die Gorke veröffentlicht hat. In beiden Fällen handelte es sich ebenfalls um Frauen.

Weiterhin haben wir an 3 Fällen einen eigenartigen Befund erhoben, der möglicherweise in das eben skizzierte Gebiet, wenn auch nur mittelbar, hineingehört. Wir beobachteten nämlich bei diesen Patientinnen nach der Salvarsanbehandlung das Auftreten von eindrückbaren Ödemen beider Beine, für die wir keine ausreichende Erklärung finden konnten. Die Beine waren in toto, vom Oberschenkel bis zum Knöchel und Fuß-



rücken, unförmig geschwollen, die Haut durch die Spannung glatt, glänzend und wachsartig blaß, so daß man unwillkürlich trotz des Fehlens spontaner und Druckschmerzen an das klinische Bild der Phlegmasia alba erinnert wurde. Genaue Untersuchungen von Herz und Urin, die wir in der medizinischen Klinik kontrollieren ließen, ergaben keine Anhaltspunkte für ein Herz- oder Nierenleiden. Bei keiner der 3 Patientinnen bestanden Varicen oder ließen sich besondere intraabdominelle Behinderungen des Lymphabflusses konstatieren. Die Kranken klagten über keinerlei Schmerzen, fühlten sich überhaupt sehr wohl, wurden aber durch das starke Anschwellen der Beine, das beim längeren Gehen eintrat oder sich steigerte, belästigt. Das Ödem ging in 2 Fällen auf der einen Seite zurück und blieb an dem anderen Bein wochen- bis monatelang, in einem Falle über 1 Jahr, bestehen, ohne daß der Gesundheitszustand der Patientin in anderer Weise beeinträchtigt war. Trotzdem durch unsere Untersuchungen ein objektiver Beweis dafür nicht erbracht werden konnte, handelt es sich doch dem klinischen Aussehen nach hier um Thrombosierungen, ganz ähnlich den unter dem Namen „Fernthrombosen" in der Literatur beschriebenen Bildern. Eine einigermaßen befriedigende Erklärung ist auch dort nicht gefunden worden, möglicherweise liegt der Schlüssel zu dieser noch ganz dunklen Krankheitserscheinung darin, daß die Salvarsanwirkung auf die Beckenvenen, im besonderen auf die Uterusgefäße, die Veranlassung zu der oben beschriebenen Erkrankung — in Analogie mit der Phlegmasia alba — gibt.

Wir haben solche Beobachtungen bei Männern nicht gemacht. In der Literatur finden sich jedoch unter den Fernthrombosen auch männliche Personen, so daß weitere Mitteilungen dringend zu wünschen wären. Für den Dermatologen sind solche Beobachtungen recht schwierig, weil die Kranken mit derartigen Affektionen gewöhnlich den Chirurgen oder Gynäkologen aufsuchen, und diese führen in Unkenntnis der meist vom Kranken verschwiegenen Vorgänge den Krankheitsprozeß auf andere Ursachen zurück.

Ein Krankheitsbild, das in der Klinik bei der Salvarsanbehandlung ebenfalls nur an Frauen, und zwar bereits in 68 Fällen, beobachtet wurde, hat der eine von uns näher beschrieben[1]).

Es handelt sich dabei um sehr heftige rheumatoide Schmerzen, die meist nach der 1. oder im Verlauf der späteren Kuren auftreten. Übereinstimmend geben die Frauen an, daß die Schmerzen hauptsächlich in der Nacht und des Morgens beim Aufstehen am stärksten sind; dabei haben sie das Gefühl, „als seien ihnen die Glieder zu kurz". Diese Schmerzen bessern sich, sobald die Patientinnen längere Zeit in Bewegung sind, um dann des Nachts in alter Heftigkeit wieder aufzutreten.

[1]) Dtsch. med. Wochenschr. 1918 Nr. 34.



Befallen sind in erster Linie die Ellbogen-, Hand- und Kniegelenke, jedoch können die Schmerzen auch in anderen Gelenken, wie in der Schulter und in den Fingern vorkommen. Objektiv ist weder Rötung noch Schwellung festzustellen, auch röntgenologisch konnte kein Befund erhoben werden. Die Schmerzen halten etwa 4—6 Wochen an, klingen allmählich ab und verschwinden schließlich vollkommen. Durch Salicylpräparate sind sie hin und wieder günstig zu beeinflussen.

Auch hier entsteht die Frage, ob es sich, analog den Neuro- und „Hepato"-Rezidiven, um „Arthrorezidive" der Syphilis handeln könnte. Es scheint uns dies aber nicht wahrscheinlich, da die charakteristischen Erscheinungen einer Gelenk- oder Knochenlues vollständig fehlen, auch tertiäre Fälle darunter sind und die Dauer und Intensität der Erscheinungen durch weitere antiluetische Behandlung nicht abgekürzt bzw. abgeschwächt wurde. (Bei 37 unserer 68 Patientinnen war die Wassermannsche Reaktion schon negativ.) Wir beobachteten das Auftreten dieser rheumatoiden Schmerzen nicht bei Frauen, die nur mit Quecksilber behandelt wurden, bei 2 von ihnen lag die Salvarsanbehandlung allerdings schon längere Zeit zurück. So erscheint auch hier die Annahme berechtigt, daß es sich möglicherweise um eine Nebenwirkung des Salvarsans handelt. Freilich sind wir nicht imstande, eine solche zu erklären, um so mehr als durch weitere Verabfolgung von Salvarsaninjektionen keine Verschlechterung der Beschwerden, wie man hätte erwarten müssen, konstatiert werden konnte. Diese Nebenerscheinung ist so häufig und eindeutig, daß es uns wundert, daß nicht von anderer Seite auch schon darauf hingewiesen wurde.

Unter dem Namen **angioneurotischer Symtomenkomplex** sind alle jene Erscheinungen zu verstehen, die häufig unmittelbar bei oder kurz nach einer Salvarsaninjektion auftreten können und verschiedentlich unter der Bezeichnung: anaphylaktoide Reaktion (Hoffmann und Jaffé), crises nitritoides (Milian), Cyanose (Gennerich) beschrieben worden sind. Die Verschiedenheit der Bezeichnung weist auf die Verschiedenheit der Auffassung des Krankheitsbildes hin. Dieses ist denn auch heute noch so gut wie unerklärt, und auch wir können trotz vielfacher Beobachtungen nichts zur Deutung der Pathogenese der Symptome beitragen. Wohl aber glauben wir durch unsere Untersuchungen über die Ursachen der u. E. sehr komplizierten und vielfach zusammengeworfenen Vorgänge einer Erklärung derselben näherkommen zu können.

Die Erytheme waren uns schon vom Altsalvarsan her bekannt, und wir haben es als großen Vorzug der Neosalvarsanbehandlung begrüßt, daß sie hierbei sehr viel seltener wurden, wenn auch nicht gänzlich aufhörten. Als wir dann das Natriumsalvarsan einführten, mußten wir besonders bei Frauen — in bedeutend geringerem Maße bei Männern —



ein gehäuftes Wiederauftreten der Erytheme feststellen. Es fiel uns aber auf, daß die jetzt zu konstatierenden Nebenwirkungen doch einen anderen Charakter hatten als vorher, insofern als Alt- und Natriumsalvarsansymptome mehr Übereinstimmung zeigten als Neo- und Natriumsalvarsansymptome. Es ist uns nun bei den Frauen gelungen, experimentell durch Wechsel in der Verabreichung der verschiedenen Salvarsanpräparate die einzelnen Komponenten ihrer Nebenwirkungen zu studieren, zu sichten und in ein, wie wir glauben, brauchbares System einzuordnen. Wir sind hierdurch zu der Ansicht gelangt, daß die einzelnen Salvarsanpräparate Nebenwirkungen entfalten, die sich zwar in manchen Punkten ähneln, aber doch deutlich voneinander zu trennen sind.

Sehen wir uns in der Literatur nach der Beschreibung dieses angioneurotischen Symptomenkomplexes um, so finden wir, daß die Autoren im allgemeinen die hierbei auftretenden verschiedenen Symptome einheitlich zusammengefaßt darstellen, augenscheinlich in der Meinung, daß ihnen eine einzige gemeinsame Ursache zugrunde liegt. Einige wenige Andeutungen davon, daß es sich hier doch um verschiedene Erscheinungen handeln könnte, sind zwar vorhanden, allerdings ohne daß näher darauf eingegangen wird.

Gennerich beschreibt in dem Kapitel „Die Cyanose bei Salvarsaninjektionen" die vom Altsalvarsan ausgelösten Symptome wie folgt:

Er (der Folgezustand) stellt sich meist erst bei späteren Injektionen, selten vor der 5. Injektion ein. Der Kranke bemerkt meist anfänglich ein Kribbeln in den Extremitäten, manchmal auch Magendrücken; dann folgt schnell Atemnot und eine starke Cyanose besonders des Gesichts. — Das Gesicht kann stark ödematös sein, wie es Leven beschreibt. Einige Fälle zeigen beim Beginn des Anfalles auch Hustenreiz oder sogar pertussisähnlichen Husten, wie auch Wechselmann beobachtet hat. Die Atemnot ist manchmal sehr heftig, es ist Stridor vorhanden, die auxiliären Atemmuskeln treten in Kraft. Bei den meisten Fällen ist ferner Übelkeit und Brechneigung vorhanden. Ein schwerer Anfall kann zur Bewußtlosigkeit oder gar zum Kollaps führen. Dies habe ich indessen nur beobachtet bei schwach saurer Lösung, weshalb mir die Verwendung einer solchen recht bedenklich erscheint.

Schmitt schildert dieselben Symptome in seinem Buche wie folgt:

In einem Teile der Fälle kam es nach der Salvarsaninjektion zur Entwicklung eines Symptomenkomplexes, welcher in der häufigeren und gleichartigen Wiederkehr den Eindruck der unmittelbaren Zusammengehörigkeit der einzelnen Symptome erweckt. Es handelt sich in diesen Fällen um Erscheinungen, welche bald oder unmittelbar nach der Injektion einsetzen. — Sie bestehen in Schwellung und Cyanose des Gesichtes, Schwellung der Lippen, Augenlider und Zunge, in Kopfschmerzen, Ohrensausen und Schwindel, in Angstgefühl, Atemnot, Pulsbeschleunigung, Weicherwerden des Pulses, evtl. in Pulslosigkeit, in Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen, unfreiwilligem Urinabgang, in Zittern der Extremitäten, tonisch-klonischen Kränpfem, in Trübung des Bewußtseins und schwerem Kollaps.

Sieht man diese beiden Schilderungen näher an und versucht sie zu analysieren, so kann man leicht 3 gut abgrenzbare Symptomreihen darin

finden: 1. Eine, bei der Erscheinungen an Haut und angrenzenden Schleimhäuten im Vordergrunde stehen, und die wir deswegen kurz als die Erythemgruppe bezeichnen. 2. Eine intestinale und 3. eine cerebrale Symptomreihe. Sie alle machen zusammen den Gesamtkomplex aus. Es fragt sich nun, ob wirklich alle 3 Komponenten in gleicher Weise, wenn auch verschieden häufig, durch die verschiedenen Salvarsanpräparate bedingt werden, oder ob nicht jede einzelne in gewissem Umfang für die einzelnen Präparate charakteristisch ist. In der Tat gelingt es leicht nachzuweisen, daß die 3 Komponenten des angioneurotischen Symptomenkomplexes im allgemeinen den einzelnen Präparaten entsprechen.

Man kann nämlich feststellen, daß

1. die Erythemsymptome durch die alkalischen Salvarsanpräparate (vor allem durch Natrium-, aber auch durch Alt- und Silbersalvarsan),
2. die Geruchs- und Magenerscheinungen durch das neutrale Neosalvarsan und
3. die cerebralen Symptome durch jedes Salvarsanpräparat, gleichgültig welcher Reaktion, ausgelöst werden.

Im einzelnen gestaltet sich das klinische Bild dieser 3 Gruppen wie folgt:

I. Die Erythemgruppe.

Kurz nach der Injektion von Natriumsalvarsan klagen die Frauen über Hitze im Kopf und Schwindelgefühl. Gleichzeitig tritt ganz schnell eine intensiv rote bis cyanotische Verfärbung des Gesichts und der Conjunctiven auf. Die Patientinnen werden so schwindelig, daß sie sich nicht mehr aufrecht halten können. Oft geben sie an, daß es „mit Kitzeln oder Brennen im Halse beginne", dem ein lästiger Hustenreiz folgen kann. Atemnot bzw. ein Gefühl von Beklemmung auf der Brust kann hinzutreten; schwere Formen davon haben wir aber nur in ganz seltenen Fällen gesehen, dagegen niemals Erbrechen. Der Puls ist meist beschleunigt und auffallend klein. Die Patientinnen leiden heftig unter dem Blutandrang nach dem Kopfe, werden aufgeregt und ängstlich, in seltenen, hochgradigen Fällen leicht benommen.

Fragt man die Frauen beim erstmalig zur Beobachtung gelangenden Auftreten des Erythems nach ihrem Ergehen bei der letzten Injektion, so geben sie fast ausnahmslos an, schon das letzte Mal, und zwar auf dem Heimwege, Brennen im Gesicht und ein schnell vorübergehendes Schwindelgefühl gehabt zu haben, nur sei es erst etwas später als diesmal, auf der Straße, in der Straßenbahn usw. aufgetreten.

Bemerkenswert ist weiter, daß hin und wieder krampfartige Schmerzen in der Kreuzbein- und Lendengegend vorkommen können, die manchmal so heftig sind, daß die Patientinnen laut schreien.



Die Intensität der Erscheinungen und die Raschheit ihres Eintritts steigert sich bei gleichbleibender Dosis von Mal zu Mal. Eine Abhängigkeit der Stärke des Erythems von der Höhe der Dosis konnten wir ebenfalls konstatieren, und zwar so, daß das Erythem bei denjenigen Frauen sehr stark auftrat, die mit der Dosis 0,45 behandelt wurden, dagegen niemals erstmalig bei der Dosis 0,15 Natriumsalvarsan. Ganz ähnlich wie beim Altsalvarsan sahen wir auch bei der Natriumsalvarsanbehandlung das Erythem nicht bei den ersten Injektionen, sondern immer erst in der zweiten Hälfte der Kur, und zwar meist bei solchen Frauen, die schon eine Salvarsannatriumkur ohne diese oder ähnliche Nebenerscheinungen gut vertragen hatten.

Auch wir konnten wie Milian eine Beeinflussung des Erythems durch Adrenalin beobachten, und zwar so, daß das Erythem gar nicht erst zur Entwicklung kam bei vorheriger Adrenalingabe und schnell zum Verschwinden gebracht wurde, wenn man es während des Anfalles gab. Wir beobachteten Erytheme, die ohne Adrenalin 20 Minuten und länger dauerten, während sie durch Adrenalin schon nach 4—5 Minuten verschwanden. Ebenso waren die heftigen Lendenschmerzen durch Adrenalin sofort zu coupieren.

Gibt man nun einer solchen Erythempatientin bei der nächsten Injektion dieselbe Dosis Neosalvarsan, unter welcher bei Natriumsalvarsan das Erythem aufgetreten war, so sieht man, daß nunmehr die Beschwerden gänzlich ausbleiben. Etwas Ähnliches war Wechselmann und Gennerich schon bekannt, die ihre Patienten mit (Alt-) Salvarsanerythemen reaktionslos mit Neosalvarsan weiterbehandelten. Injiziert man dagegen nochmals Natriumsalvarsan, so stellt sich prompt das Erythem wieder ein, jedoch meist abgeschwächt, um bei der folgenden Natriumsalvarsaninjektion in der alten Stärke aufzutreten. Gibt man jetzt Neosalvarsan, oder setzt man die Behandlung mit Neosalvarsan weiter fort, so bleibt die Patientin wieder völlig frei von Beschwerden. Wir haben denn auch, seitdem wir wegen des gehäuften Auftretens von Erythemen bei der Natriumbehandlung lediglich Neosalvarsan gaben, nur noch sehr selten Erytheme beobachtet.

Dagegen sahen wir bei den ersten Fabrikationsnummern des Silbersalvarsan-Natriums das Erythem sehr häufig. Während bei der Salvarsan-Natriumbehandlung in der Poliklinik für Männer nur in ganz seltenen Fällen Erytheme beobachtet wurden, traten sie bei der Silbersalvarsan-Natrium-Behandlung, wenn auch nicht so häufig wie bei Frauen, auf. Auch beim Silbersalvarsan-Erythem ließ sich konstatieren, daß die weitere Behandlung mit Neosalvarsan sehr gut vertragen wurde.

Es verdient hervorgehoben zu werden, daß wir beim Silbersalvarsan auch die schon erwähnten Lendenschmerzen beobachtet haben. Ferner hat sie Jadassohn bei der Darreichung von Altsalvarsan gesehen (per-

sönliche Mitteilung). Dagegen haben wir die Lendenschmerzen nie bei Fällen beobachtet, die mit Neosalvarsan behandelt wurden.

Nach Ablauf des Erythems tritt völliges Wohlbefinden ein und die Frauen haben unter keinerlei Nachwirkungen zu leiden. Deshalb bildet diese Form auch keine Kontraindikation gegen weitere Salvarsanbehandlung.

II. Geruchs- und Magenerscheinungen.

Dieser Symptomenkomplex beginnt meist mit der bekannten starken Geruchsempfindung „nach Äther". In ausgeprägten Fällen (wiederum bei Frauen häufiger als bei Männern), tritt sie schon während der Injektion auf. Solche Kranke können so überempfindlich sein, daß sie schon beim Betreten des Behandlungszimmers den eigentümlichen Salvarsan-Äther-Geruch unangenehm empfinden. Diese Nebenwirkung ist schon vom Altsalvarsan her bekannt; es dürfte aber neu sein, daß sie bei Natriumsalvarsan-Kuren ungleich seltener und schwächer ist, als bei Neosalvarsan, wenn von beiden Präparaten gleiche Dosen verabfolgt werden. Die Geruchsempfindlichkeit kann beim Neosalvarsan so stark sein, daß sie sich gleich bei den ersten Einspritzungen und später selbst bei den kleinsten Dosen zeigt.

Oft bleibt es aber nicht bei der lästigen Geruchswahrnehmung, sondern sie steigert sich beim Neosalvarsan zu Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen. Diese intestinalen Symptome, die mit erheblichen Schmerzen in der Magengegend einhergehen können, stehen im Vordergrunde des klinischen Bildes und wiederholen sich stets bei jeder folgenden Injektion.

Verabfolgt man nun einer solchen Patientin die gleiche Dosis Natriumsalvarsan, so bleibt sie völlig frei von Beschwerden. Der Unterschied in der Verträglichkeit der beiden Salvarsanpräparate ist so eklatant, daß einzelne Patientinnen schon während der Injektion imstande sind anzugeben, ob sie mit Neo- oder Natriumsalvarsan behandelt werden.

Bemerkt sei noch, daß auch dieses Symptom durch vorherige Adrenalingaben manchmal ganz zu verhüten, oft jedenfalls gut zu beeinflussen ist.

Diese Form der Nebenwirkungen ist ebenfalls harmlos und betrifft in ganz abgeschwächtem Maße sehr viele Frauen. Sie ist ohne Bedeutung für die weitere Verabfolgung von Salvarsan.

III. Die cerebrale Gruppe.

Diese dritte Nebenerscheinung bei der Salvarsanbehandlung der Frauen, die von den vorher beschriebenen insofern verschieden ist, als sie uns eine absolute Kontraindikation für die Weiterbehandlung zu sein scheint, beobachteten wir bei einer außerordentlich

geringen Zahl von Patientinnen. Es handelt sich hier um eine Erscheinung, die ohne Erythem und Brechreiz mit Schwindelgefühl beginnt, das rasch zunimmt, so daß die Frauen sofort hingelegt werden müssen, und das schließlich zu starker Benommenheit führt. Während oder kurz nach der Injektion werden die Frauen auffallend blaß, mit etwas livider Verfärbung des Gesichtes, werden schwindelig und liegen lange ganz apathisch da. Derselbe Zustand wiederholt sich bei der nächsten Salvarsaninjektion, auch wenn nur geringe Dosen gegeben werden. In stärker ausgesprochenen Fällen werden die Frauen völlig besinnungslos und es kommt zu epileptiformen Krämpfen mit Cyanose des Gesichtes. Wenn die Patientinnen aus diesem Zustande erwachen, sind sie gewöhnlich noch lange nachher, bis zu einer Stunde und länger, unbesinnlich und desorientiert. Daß diese Nebenwirkung nicht harmloser Natur ist, zeigt sich auch darin, daß die Frauen noch tagelang nachher unter heftigen Kopfschmerzen und unter Appetitlosigkeit leiden. Sie geben an, daß sie Fieber gehabt und das Bett hätten hüten müssen. Sie kommen dabei körperlich sehr herunter und fühlen sich noch lange abgeschlagen und mitgenommen. Bemerkt sei, daß diese Patientinnen keine Symptome einer luetischen Veränderung des Zentralnervensystems aufwiesen (leider fehlt in diesen Fällen die Lumbalpunktion).

Eine Verschiedenheit in der Verträglichkeit zwischen Natrium- und Neosalvarsan war bei diesen Frauen nicht zu konstatieren, da die Erscheinungen bei beiden Präparaten in gleicher Stärke beobachtet werden konnten. Über die Beeinflussung dieser Nebenwirkung durch Adrenalin haben wir noch keine genügende Erfahrung.

Wir ersehen aus dieser Schilderung des klinischen Verlaufes von Nebenwirkungen verschiedener Salvarsanpräparate, die unmittelbar im Anschluß an eine intravenöse Injektion eintreten können, daß wir es hier nicht mit einer einheitlichen, sondern mit einer nach verschiedener Richtung divergierenden, wahrscheinlich durch ihre Angriffspunkte an verschiedenen Organsystemen erklärlichen Einwirkung zu tun haben. Stellen wir die Kardinalsymptome der einzelnen Gruppen etwas schematisierend kurz nebeneinander, so finden wir als charakteristische Merkmale für

1. **Die Natriumgruppe:**

Gefäßerweiterung (Erythem, Wärme im Kopf, sich steigernd zu leichtem Schwindelgefühl, Atemnot und Beklemmung über der Brust).

Auftreten nach (nicht während) der Injektion[1]) — nicht nach den 1. Einspritzungen — Steigerung bei jeder Injektion auch bei gleichbleibender Dosis.

Lendenschmerz.

[1]) Davon wären die Einspritzungen mit den ersten Fabrikationsnummern des Silbersalvarsans auszunehmen.



Kein Erbrechen — schwache Geruchsempfindung.

Keine Nachwirkungen und keine Kontraindikation gegen die Weiterbehandlung mit Salvarsan.

Keine cerebralen Symptome (abgesehen vom Schwindel).

2. **Die Neo-Gruppe:**

Magenerscheinungen (beginnend mit starker Geruchsempfindung, Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen).

Auftreten während der Injektion — gewöhnlich schon bei der 1. Kur — bei jeder Injektion in gleicher Stärke, keine Steigerung.

Erythem meist nicht, und wenn, dann nur in abgeschwächter Form vorhanden.

Kein Lendenschmerz.

Keine Nachwirkungen und keine Kontraindikation gegen die Weiterbehandlung mit Salvarsan.

Keine cerebralen Symptome.

3. **Die Salvarsan-Gruppe:**

Schwindelgefühl, Besinnungslosigkeit, epileptiforme Krämpfe, Unbesinnlichkeit, Desorientiertheit.

Auftreten während oder kurz nach der Injektion — selbst bei kleinsten Dosen — bei beiden Mitteln.

Kein Erythem, sondern Blässe; kein Erbrechen.

Nachwirkungen (Abgeschlagenheit, allgemeiner elender Zustand, Fieber).

Kontraindikation gegen die Weiterbehandlung mit Salvarsan.

Schon früher waren, wie oben erwähnt, Erklärungen für diese unmittelbar bei und nach den Injektionen auftretenden Salvarsannebenwirkungen versucht worden. So führt Schreiber die vasomotorischen Störungen auf die Alkaliwirkung, Wechselmann[1]) auf einen „nervösen Reflex", und zwar auf „einen Reflex des Nervus depressor", Gennerich auf die chemische Konstitution oder Reaktion des Präparates zurück. Ein experimenteller Beweis für diese Ansichten ist von den betreffenden Autoren nicht erbracht worden. Für die Annahme, daß die chemische Konstitution der verschiedenen Präparate ihre verschiedenartigen Nebenwirkungen erkläre, spricht manches, so z. B., daß der Lendenschmerz bei Neosalvarsan fehlt, ebenso wie das Erbrechen bei Natriumsalvarsan. Es spricht aber auch manches dagegen, und zwar daß verschiedene Salvarsanpräparate ein Symptom gemeinsam aufweisen können, so beispielsweise die Geruchsempfindung und die cerebralen Erscheinungen. Ferner müßten bei dieser Annahme Übergänge zwischen den einzelnen Gruppen fehlen. Diese sind aber sicherlich vorhanden; besonders bei Darreichung größerer Dosen ist die Trennung nicht mehr scharf. Immerhin herrscht der Eindruck vor — und hierin ist man

[1]) Zit. nach Gennerich.



geneigt, Gennerich Recht zu geben —, daß die Verschiedenartigkeit der Nebenwirkung doch wohl mit der chemischen Konstitution des Salvarsanpräparates etwas zu tun hat.

Bei der ungeheuren Bedeutung, die dem Salvarsan neben dem Quecksilber bei der Behandlung der Syphilis zukommt, scheint es uns keine Herabsetzung des Mittels zu sein, wenn wir auf die hier geschilderten Nebenerscheinungen aufmerksam machen, die wir bei der Salvarsanbehandlung der Frauen beobachteten. Im Gegenteil halten wir es für notwendig, auch die geringsten Nebenwirkungen des Mittels zu studieren, um vielleicht auch die Wege zu finden, sie, soweit überhaupt möglich, zu vermeiden. Hierdurch soll und kann das Salvarsan selbstverständlich keine Beeinträchtigung erfahren und es braucht wohl nicht erst betont zu werden, daß es uns im Kampfe gegen die Syphilis nach wie vor unentbehrlich ist.

Diskussion.

Herr **Werther**-Dresden. Der vasomotorische Symptomenkomplex kommt auch bei intravenöser Kollargol- und Chinininjektion vor. Er muß eine gemeinsame überragende Ursache haben, die vielleicht in einer physikalischen Veränderung des Blutes liegt. Die einzelnen Salvarsanpräparate geben dem Komplex nicht charakteristisches Gepräge.

Die Genitalblutungen bei Salvarsankuren können auf Endometritis syphil. beruhen, wie sie in der Eruptionsperiode manchmal auftreten, in diesem Falle vielleicht provoziert durch das Salvarsan, nicht verursacht.

Bei den Erythemen hat Werther das Verhältnis der Frauen zu den Männern 100 : 10 beobachtet. Allerdings waren die wenigsten davon Salvarsanerytheme, sondern die meisten Hg-Erytheme bei kombinierter Behandlung.

Im Sommer 1918 beobachtete Werther gehäufte vasomotorische Symptomenkomplexe nach Salvarsannatrium, ein noch nicht geklärtes Erlebnis.

Herr **Zimmern**-Hamburg. Der angioneurotische Symptomenkomplex trat in jeden 3. bis 4. Fall bei einer bestimmten Fabrikationsnummer von Neosilbersalvarsan auf. In dem gelösten Präparat fanden sich mikroskopisch massenhaft feste Partikel, so daß die Störungen wohl physikalisch zu erklären sind. Bei späteren Nummern wurden die Erscheinungen nicht wieder beobachtet.

Herr **Axel Cedercreutz**-Helsingfors: Ein Fall von Neosalvarsan-Dermatitis.

E. W., 34jährige Nähterin.

Im Mai 1914 habe ich der Pat., auf Grund einer bei ihr vorhandenen Roseola, die Diagnose Lues recens gestellt. WaR. ++. Pat. erhielt 8 Kalomelinjektionen und 1 Neosalvarsaneinspritzung, worauf sie sich zunächst einer weiteren Behandlung entzog. Anfang 1916 stellte sich Pat. wieder ein. Sie bekam jetzt 10 und um Weihnachten 1916 nochmals 10 Kalomelinjektionen.

Daraufhin war Pat. längere Zeit verschwunden. Erst im September 1919 hat sie sich wieder gemeldet, zwar im übrigen ohne Symptome, aber mit WaR. +. Diesmal erhielt sie 8 Kalomelinjektionen und nebenher, mit 10tägigen Intervallen, 3 Neosalvarsaninjektionen von je 0,6 g. Die letzte Neosalvarsaninjektion fand am 8. XII. 1919 statt. Drei Tage später zeigte sich bei der Pat. eine akute, im Gesicht und am Halse lokalisierte, papuloerythematöse Dermatitis. Am 23. XII. hatte sich der Ausschlag über den größten Teil des Körpers verbreitet und erinnerte an einen Masernausschlag. Drei Tage später war das Gesicht mit Krusten bedeckt.



Am 23. XII. wurde Pat. in die Klinik aufgenommen, wo sie bis zum 13. III., also $2^1/_2$ Monate, blieb. An dem letztgenannten Tage wurde sie als Rekonvaleszentin entlassen.

Während des Aufenthaltes der Pat. im Krankenhause waren ihre Beine stark geschwollen, und es kamen auch an anderen Körperstellen ausgebreitete, subcutane Ödeme vor. Gleich nach der Aufnahme ins Krankenhaus verlangte Pat., daß ihr das Haar kurz geschoren werden sollte, weil sie von einem nässendem, krustösen Ausschlag der Kopfhaut in hohem Maße belästigt wurde. Das Kopfhaar lichtete sich zusehends. Die Augenwimpern und Augenbrauen sowie die Haare der Achselgruben und der Schamgegend fielen aus, desgleichen sämtliche Nägel. Die Körpertemperatur war erhöht und erreichte zeitweise 39,5°.

Die Menses hörten etwa gleichzeitig mit dem Ausbruch des Erythems auf und stellten sich erst gegen Ende des Aufenthaltes im Krankenhause wieder ein.

Das Zahnfleisch blieb während der ganzen Zeit völlig normal, desgleichen die sichtbaren Schleimhäute.

Die Harnmenge sank im Anfang des Krankenhausaufenthaltes auf 600 ccm. Der Harn war dunkel rotbraun; sein spezifisches Gewicht schwankte zwischen 1,018 und 1,020. Er enthielt nie Eiweiß, hat sich aber während des ganzen Monats Januar beim Kochen mit Nylanders Reagens geschwärzt und bei der Gärungsprobe einen Zuckergehalt von 0,5% gezeigt.

Etwa 1 Jahr nach der Erkrankung, am 31. XII. 1920, stellte sich Pat. wieder bei mir vor. Sie war jetzt gesund und wohlauf und hatte seit der Krankheit um 7 kg an Gewicht zugenommen. Die Haare waren überall, wo sie während der Krankheit ausgefallen waren, wieder gewachsen. Die Kopfhaare waren fast dichter als vorher. Pat. gibt an, daß ihre Finger- und Zehennägel schon zu Johanni (1920) so wie zuvor waren. Der Harn war jetzt zuckerfrei. Die Menses hatten sich, nach Angabe der Pat. seit der Entlassung aus dem Krankenhause normal verhalten. WaR. —. Ich denke, daß es sich in diesem Falle um eine Schädigung des Pankreas durch das Neosalvarsan handelt.

Herr **Stühmer**-Freiburg. Die Bevorzugung der Frauen für alle toxischen Schädigungen durch Salvarsanpräparate ist unzweifelhaft. Besonders bei den Dermatitiden überwiegen unzweifelhaft die weiblichen Patienten. Die alkalischen oder neutralen Präparatgruppen für bestimmte Symptomgruppen verantwortlich machen zu wollen, halte ich nicht für angängig. Wenn man die Geschichte der einzelnen Salvarsanpräparate durchgeht, so kommt man zu der Überzeugung, daß es sich bei den Nebenwirkungen mindestens zum Teil um sog. „Kinderkrankheiten" der einzelnen Präparate handelt, welche regelmäßig mit der vervollkommneten Technik der Herstellung und der Anwendung wieder verschwanden. Beim Neosilbersalvarsan sind unvollkommene Lösungen mit groben Schollen im Dunkelfeld als Ursache nachzuweisen.

Herr **Hammer**-Stuttgart. Häufung von Encephalitisfällen nur bei Verwendung eines Schiebersalvarsans, das aber von Höchst als einwandfrei bezeichnet worden war. Dies spricht für Zersetzungen im Präparat. Weist auch auf die Häufung von Leberschädigung in 18 Fällen in Ingolstadt hin.

Herr **Kreibich**-Prag. Toxische Exantheme stammen von dem bereits resorbierten Salvarsan, der angioneurotische Symptomenkomplex, der unmittelbar nach der Injektion auftritt, ist als echter Reflex wohl nur durch den chemisch-taktilen Reiz auf die Venenwand zu erklären, der auch in Kaliberschwankungen der Vene während der Injektion zum Ausdruck kommt.



Herr **Bering**-Essen. Zur Vermeidung der Salvarsandermatitis empfiehlt es sich, jeden Kranken vor jeder neuen Infusion auf die Anfänge eines toxischen Exanthems zu untersuchen.

Herr **Pulvermacher**-Berlin. Zur Erklärung der dargestellten Phänomene scheint mir einerseits die besondere Affinität des Salvarsans zum Gefäßsystem bedeutsam, andererseits die besondere Labilität des Gefäßsystems beim weiblichen Geschlecht. Es können sich Gefäßwandschädigungen mit Änderungen im Gefäßtonus kombinieren. Die besondere Labilität der Vasomotoren beim weiblichen Geschlecht steht in Abhängigkeit von der inneren Sekretion seiner Keimdrüsen. Es wird von mancher Seite die Periode der Vollfunktion des Ovars als eine Zeit der Vagotonisierung, die des Klimakteriums als eine des gesteigerten Sympathicustonus hingestellt; über die Berechtigung zu einer solchen Auffassung möchte ich mich an dieser Stelle nicht aussprechen; jedenfalls besteht eine Abhängigkeit des Vasomotorensystems von der sekretorischen Funktion des Ovariums. Diese besondere Abhängigkeit im Verein mit Wirkungen des Salvarsans auf die Gefäßwand kann Erscheinungen der uterischen wie gingivalen Blutung und auch des Ödems, wie sie bei salvarsanbehandelten Frauen von Herrn Kuznitzky geschildert wurden, verständlich machen.

Herr **Jadassohn**-Breslau kann sich der Warnung vor der Salvarsantherapie während der Gravidität nicht anschließen. Auch dabei hat er vor Hg mehr Angst als vor Salvarsan in selbstverständlich vorsichtiger Dosierung. Daß auch andere Substanzen intravenös injiziert ähnliche Zustände herbeiführen, beweist nichts gegen die Annahme, daß die verschiedenen Salvarsanpräparate die verschiedenen Nebenwirkungen in verschiedener Häufigkeit bewirken. Die Genitalblutungen scheinen doch mit den schweren Blutveränderungen zusammenzuhängen (vgl. Gorcke). Die „Kinderkrankheiten" waren beim Silbersalvarsan besonders ausgeprägt; dabei waren in Breslau die Exantheme nicht besonders häufig. Die Neosilbersalvarsan-Nummer, in deren Lösung in Breslau die übrigens bei gewöhnlicher mikroskopischer Untersuchung sehr deutlichen corpusculären Elemente gefunden wurden, hatte übrigens auffallend geringe Nebenwirkungen hervorgerufen. Die spät auftretenden Dermatitiden sind wohl kaum auf Embolien zurückzuführen. Was die „Mischspritze" mit Novasurol und Neosalvarsan angeht, so sind vasomotorische Erscheinungen in Breslau mehrfach beobachtet worden. Sie konnten bei den gleichen Patienten vermieden werden durch unmittelbar aufeinanderfolgende Injektion der beiden Präparate in die rechte und linke Vene, anscheinend aber auch durch ganz besonders langsame Injektion (vorübergehende Gefäß-Embolisierung?).

Jadassohn verweist auf einen (forensischen) von Hanser genauer mitgeteilten Fall von Exitus nach Injektion konzentrierter saurer Lösung von Altsalvarsan; bei der Autopsie Thrombose in der Armvene, capilläre Embolien in den Lungencapillaren mit gelblichen Massen (vielleicht weist das auf solche, sehr viel unbedeutendere Vorgänge auch bei richtig gemachten Injektionen hin).

Die Kinderkrankheiten kommen auch noch beim Neosalvarsan vor; — man sollte die Fabrikationsnummern immer notieren und über gehäufte Nebenwirkungen bei einer Nummer stets sofort nach Frankfurt berichten. Das kann, wie sich in einem Falle schon gezeigt hat, zur Aufklärung führen.

Herr **H. Loeb**-Mannheim. Der vasomotorische Symptomenkomplex, den ich früher kaum gesehen, kam bei uns in letzter Zeit häufiger zur Beobachtung. Ein schwerer Fall nach der 4. Injektion (Neo IV) verlief derart, daß unmittelbar nach der Injektion nacheinander Rötung des Gesichtes, Schwindel, Schwellung, Anästhesie der Unterlippe, dann Oberlippe, Urticaria des Gesichtes, Schwellung der



Zunge, Brennen im Schlunde, zunehmendes Schwächegefühl, schlechter Puls, dann hochgradiger Singultus sich einstellten, nach 1 Stunde war der Höhepunkt erreicht; nach Suprarenin und Campher war nach einer weiteren Stunde die alarmierende Attacke abgelaufen. Das Gesamtbild macht den Eindruck einer Urticaria der Haut, Schleimhäute und Meningen.

Herr **Ullmann**-Wien. Wenn wir die verschiedenen Salvarsanschädigungen, die heute hier erwähnt wurden, von gemeinsamen Gesichtspunkten zu betrachten versuchen, so möchte ich doch glauben, daß wir hier zweierlei Arten oder Hauptgruppen unterscheiden müssen, von denen die nun ausfallsmöglichen Faktoren, Dosisüberschreitungen, besondere individuelle Empfindlichkeit, auf die Kinderkrankheiten neuer Versuchspräparate zurückzuführen sein dürften. Die andere für uns wichtigere, eigentlich toxikologisch interessante ist die der Arsenkomponente, die ja überall enthalten ist, zur vasomotorischen Reizung, zur Capillarlähmung, Thrombose kleiner aber auch ausnahmsweise größerer Gefäße führen dürfte, was hier Herr Kusnitzky heute bei den gefäßempfindlicheren Frauen gezeigt hat. Ich stimme auf Grund meiner eigenen experimentellen Studien am Tiere Herrn Kreibich nur voll und ganz bei, wenn er den vasomotorischen Reiz schon bei der intravenösen Injektion auf die Gefäßwand als genügend findet, zumal bei rascher Infusion, um den anaphylaktischen Komplex zu erklären. Ich erinnere aber auch an neueste groß angelegte Versuche mit einem neuen amerikanischen Konkurrenzpräparat des Salvarsan-Arsenobenzols von Herren Schamberg und anderen Autoren, die an Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen nach einer einzigen entsprechend großen Dose des Präparats u. a. auch fast regelmäßig Thrombose der Lungenvenen, Herzvenen und anderer größerer Gefäße sahen, die stets letal verliefen. Es muß uns wundern, daß solche Ereignisse beim Menschen eigentlich so selten vorkommen, denn der Weg von der Arm- zur Lungenvene führt eigentlich nur durch das rechte Herz. Auch die Pneumonie, die Herr Loeb in seinem Falle erwähnt hat, scheint auf eine solche vorausgehende Reizung durch ein Salvarsan fast hervorgerufen, provoziert zu sein. Das Salvarsan müssen wir stets nicht nur als großes Heilmittel, sondern auch als ein Arsenpräparat mit vielleicht individueller hoher Giftwirkung betrachten.

Herr **Löwenberg**-Düsseldorf. Wenn allen Salvarsanpräparaten Kinderkrankheiten in Form von Schädigungen anhaften, so ist es doch näherliegend, die Ursachen für diese Schädigungen in dem Präparat und nicht in dem Patienten zu suchen. Das ist in erster Linie für die so oft sporadisch und vereinzelt auftretenden Dermatitisfälle anzunehmen. Wer wie ich bei über 10jähriger intensivster Salvarsananwendung niemals eine Dermatitis erlebt hat und dann auf einmal innerhalb dreier Wochen drei schwere Dermatitisfälle erlebt, muß zu dieser Annahme kommen. Denn weder vorher noch wochenlang nachher wurde bei völlig unveränderter Technik ein weiterer Fall erlebt. — Um zu entscheiden, ob die Schädigungen in dem Patienten zu suchen sind oder in dem Präparat, wäre der Weg einzuschlagen, daß man das Salvarsan einer Ampulle zwei verschiedenen Kranken einspritzt. Auf diese Weise müßte an einem größeren Material die Frage bald zu entscheiden sein.

Herr **Erich Hoffmann**-Bonn erwähnt die Erfahrung, daß auch Schwangere mit 0,45 (und selbst 0,6!) Neo- oder Natriumsalvarsan behandelt werden können bei vorsichtigem Individualisieren. Die Idiosynkrasie kann zeitlich wechseln; meist macht Neosalvarsan weniger oft schnell auftretende Störungen. Aber es ist auch umgekehrt. So hat Zurhelle bei einer Dame aus Hoffmanns Privatpraxis, die erst Natriumsalvarsan vertrug, dann wegen Störungen am Schluß der



1. Kur Neosalvarsan erhielt und auf Neosalvarsan später bei der 2. kombinierten Kur jedesmal Erbrechen, Kopfkongestion usw. bekam, gesehen, daß sie später wieder Salvarsannatrium ganz glatt, jedesmal in gleicher Dosis (0,45) vertrug.

Herr H. erinnert daran, daß die Präparate biologisch eingestellt werden und die sog. Kinderkrankheiten bei einzelnen Präparationsnummern der älteren Präparate nicht unmöglich sind.

Herr **Nast**-Danzig. Gewöhnung beim angioneurotischen Symptomenkomplex tritt für jedes Salvarsanpräparat ein, wenn man bei diesen Patienten $1/2$—1 Stunde vor der Injektion $1/2$—1 ccm Suprarenin oder Adrenalin subcutan einspritzt.

Herr **Kuznitzky** verzichtet infolge der vorgerückten Zeit auf das Schlußwort.

15. Fräulein **Fuchs**-Breslau: **Spirochaeta pallida im Cervixsekret bei primärer und sekundärer Lues.**

In einer in der Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 40 veröffentlichten Arbeit habe ich den Nachweis erbracht, daß es oft gelingt, im Cervixsekret von Frauen die mit florid luetischen Männern Verkehr hatten, Spirochaeta pallida nachzuweisen, auch wenn klinisch keinerlei luetische Symptome vorhanden sind. Von 12 unter 16 solchen Patientinnen gelang mir dieser Nachweis, 7 waren seronegativ, 4 seropositiv und in einem Falle fiel die WaR. zweifelhaft aus. Von den übrigen 4 zuerst negativ befundenen Patientinnen blieben 3, obwohl sie teilweise wochenlang der größten Ansteckungsgefahr ausgesetzt waren, von der Infektion verschont; sie zeigten noch nach 3—5 Monaten eine negative WaR. Die 4. Patientin blieb aus äußeren Gründen der Beobachtung fern und kam dann mit einer Skleradenitis inguinalis und positiver WaR. in unsere Behandlung.

In den letzten Monaten setzte ich die Cervixuntersuchungen fort, suchte aber jetzt nicht nur bei denjenigen Frauen, die einer Infektion ausgesetzt gewesen waren, sondern systematisch auch bei jeder floriden Lues im Cervicalkanal nach Spirochaeta pallida. Als positiven Befund buchte ich nur die Fälle, bei denen ich Spirochaeta pallida rein fand; denn es finden sich ab und zu auch in der normalen Cervix Spirochäten verschiedener Typen. So berichtete vor kurzem Stemmer in einer Sitzung des naturwissenschaftlichen Vereins in Tübingen über Spirochätenbefunde im Cervixsekret einer Patientin. Es handelte sich bei dieser Patientin um eine Colpitis und Stemmer fand bei ihr dieselben drei Spirochätenarten im Cervixsekret, die auch in ihrer Mundhöhle nachzuweisen waren. Weiter berichten noch Noguchi und Kaliski über die Spirochätenflora an gesunden weiblichen Genitalien. Diese Verfasser fanden Spironema refringens, Treponema calygrum und



Treponema minutum. Ich selbst habe bei 60 unverdächtigen Fällen das Cervixsekret auf die Anwesenheit von Spirochäten im Dunkelfeld untersucht. Ich fand unter diesen 8 mal Spirochäten, aber niemals solche, die auch nur oberflächlich der Spirochaeta pallida ähnlich gewesen wären. Bei einer Patientin mit sekundärer Lues fanden sich neben Spirochaetae refringentes typische Pallidae. Letztere verschwanden nach der ersten Salvarsaninjektion, während die refringentes noch weiter zu finden waren.

Unter den von mir seit September 1920 untersuchten Patientinnen waren 5, die mit manifest luetischen Männern Geschlechtsverkehr gehabt hatten, selbst aber keine luetischen Symptome aufwiesen. Bei 4 dieser Patientinnen gelang es mir wieder, durch den Nachweis der Spirochaeta pallida im Cervixsekret die erfolgte Infektion festzustellen. 3 von ihnen waren seronegativ, 1 seropositiv. Die 5. Patientin, deren Mann wegen eines Primäraffektes am Penis in unserer Behandlung war, muß als von der Infektion verschont betrachtet werden, da sie noch 4 Monate nach der Infektionsgelegenheit seronegativ und symptomlos war. Bei 2 weiteren Patientinnen, die uns wegen positiver WaR. zugeschickt waren, fand ich ebenfalls außer Spirochaeta pallida im Cervixsekret keine luetischen Symptome. Die eine dieser Patientinnen, die mit einem sicher luetischen Mann Geschlechtsverkehr gehabt hatte, suchte bald danach einen Arzt auf, der sie wochenlang aufmerksam beobachtete, keinerlei Veränderung an den äußeren Genitalien oder der Portio feststellen konnte, und dann eines Tages durch den positiven Ausfall der WaR. so überrascht wurde, daß er die Patientin zur Untersuchung und nochmaligen Blutentnahme in unsere Poliklinik schickte. 2 Tage nachdem ich bei dieser Patientin Spirochaeta pallida im Cervixsekret festgestellt hatte, kam dieselbe wieder zu uns und zeigte jetzt eine über Nacht entstandene frische Roseola.

Weiter untersuchte ich cervical 11 Patientinnen mit primär luetischen Erscheinungen an den äußeren Genitalien, mit reichlich Spirochaeta pallidae; bei zweien dieser Patientinnen fand ich diese auch im Cervixsekret.

Untersuchungen der Cervix bei florider Lues II wurden bei 80 Patientinnen vorgenommen. Unter diesen fand ich 26 mal Spirochaeta pallida im Cervixsekret.

Fragen wir uns, welche klinischen Erscheinungen es sind, die die Anwesenheit der Spirochaeta pallida im Cervicalkanal bedingen, so müssen wir bei den seronegativen Fällen und bei einem Teil der seropositiven, sonst symptomfreien Frauen aus anamnestischen Gründen (z. B. Infektion durch den kurz vorher infizierten Ehemann) annehmen, daß die Spirochäten aus einem Primäraffekt stammen, der seinen Sitz im Cervicalkanal selbst hat. Augenscheinlich hat der Primäraffekt,



wenn er im Cervicalkanal lokalisiert ist, wenig Tendenz, die Portio in klinisch manifester Weise zu verändern, wir können ihn daher nur mikroskopisch durch den Nachweis der Spirochaeta pallida im Cervixsekret diagnostizieren. Wie ich schon in meiner ersten Arbeit ausführte, nehmen wir an, daß beim Verkehr Spirochäten aus luetischen Erscheinungen der Glans und des Praeputiums in die Nähe der Portio deponiert werden und von hier aus in die Cervix gelangen. An den äußeren Genitalien, der Vagina und der Portio, wo sich überall das widerstandsfähige Plattenepithel findet, ist nur bei Kontinuitätstrennungen die Infektionsmöglichkeit gegeben. Der Cervicalkanal aber bietet eine viel günstigere Invasionspforte für die Spirochäten. Er ist mit dem weniger widerstandsfähigen Cylinderepithel ausgekleidet, das zudem durch die im Cervicalkanal häufigen katarrhalischen Erscheinungen und durch diese bedingte Leukocytendurchwanderung mikroskopisch feine Epithellücken aufweisen kann, die der Spirochäteninvasion günstig sind. In einem unserer Fälle versuchte ich gemeinsam mit Herrn Dr. Liegner aus der Universitäts-Frauenklinik nach vorheriger Dilatation der Cervix mit Hilfe eines Endoskopes den vermuteten Primäraffekt sichtbar zu machen. Der Versuch mißlang. Vielleicht aber gelingt es noch mit geeigneteren Instrumenten, hier weiter zu kommen.

Unter den 26 Patientinnen mit florider sekundärer Lues, bei denen ich Spirochaeta pallida im Cervixsekret fand, waren solche mit frischer Roseola, Roseola recidiva, papulösen krustösen und squamösen Syphiliden, Patientinnen, die keine luetischen Erscheinungen an den äußeren Genitalien zeigten und solche, die ausgedehnte Condylomata lata hatten. Allen gemeinsam war, daß sich bei intakter Portio Spirochaetae pallidae im Cervixsekret fanden.

Die klinischen Erscheinungen, die bei florider Lues II die Anwesenheit von Spirochaeta pallida im Cervixsekret bedingen, können noch fortbestehende Primäraffekte oder Schleimhautplaques sein. Ersteres wird man dann vielleicht annehmen dürfen, wenn außer einer frischen Roseola keine luetischen Erscheinungen vorhanden sind. In den meisten Fällen sekundärer Lues wird man aber annehmen müssen, daß die Spirochäten im Cervixsekret aus sekundär luetischen Veränderungen der Cervix- oder Uterusschleimhaut stammen. Diese Annahme ist bestätigt worden durch einen Zufallsbefund, den Gellhorn und Ehrenfest kürzlich mitteilten. Sie fanden bei einer sekundär luetischen Frau, die einen ausgedehnten Cervixriß hatte, auf der Cervixschleimhaut Plaques, in denen sie reichlich Spirochaetae pallidae nachwiesen. Zugleich berichten diese Autoren auch über Spirochaeta pallida-Befunde im Cervixsekret bei sekundärer Lues in 2 Fällen. In derselben Arbeit fand ich einen Hinweis auf eine Mitteilung Graefenbergs aus dem Jahre



1909, in der er ebenfalls über Spirochaetae pallidae im Cervixsekret zweier Patientinnen berichtete.

Die Bedeutung des Nachweises der Spirochaeta pallida im Cervixsekret bei intakter Portio im ersten Stadium der Lues habe ich in der oben erwähnten Arbeit eingehend beleuchtet. Es ist eine bekannte Erfahrung, daß gerade bei Frauen der Primäraffekt oft unauffindbar bleibt. Auf Grund dieser Erfahrung ist von verschiedenen Seiten die prophylaktische antiluetische Behandlung derjenigen Frauen, die einer ernsten Ansteckungsgefahr ausgesetzt waren, empfohlen worden. Abgesehen davon, daß, wie aus unserem Material hervorgeht, beim Verkehr mit einem manifest luetischen Manne die Frau nicht in jedem Falle infiziert werden muß, scheint es uns vom wissenschaftlichen Standpunkte aus richtiger, alle Untersuchungsmöglichkeiten zu erschöpfen, bevor man einen Menschen der doch immerhin nicht ganz gleichgültigen antiluetischen Behandlung aussetzt. Die Untersuchung des Cervicalkanals auch bei intakter Portio wurde bisher in der Polemik zwischen den Anhängern und Gegnern der prophylaktischen antiluetischen Behandlung nicht erwähnt. Nach den Untersuchungsergebnisen aus unserer Klinik glauben wir aber, daß gerade durch diese Untersuchung die primäre Lues der Frau viel öfter als bisher erkannt werden kann.

Der Spirochaeta pallida-Befund im Cervixsekret bei intakter Portio im primären wie florid sekundären Stadium gibt uns eine Erklärung für die jedem Syphilidologen bekannte Infektiosität der sog. symptomlosen Lues. Ein interessantes Beispiel dafür bietet die eine unserer 2 Patientinnen, die uns symptomlos wegen positiver WaR. zur Behandlung zugeschickt worden waren. Diese Patientin hatte einen Mann gonorrhoisch infiziert. Der Spezialkollege, der den betreffenden Mann behandelte, hatte bei unserer Patientin eine Urethral- und Cervixgonorrhöe festgestellt, luetische Symptome waren nicht zu finden. Doch fiel die WaR. positiv aus. Die Patientin wurde uns zur Behandlung überwiesen und ich fand bei ihr bei intakter Portio reichlich Spirochaeta pallida im Cervixsekret. Meinen Befund teilte ich dem betreffenden Spezialkollegen mit und erfuhr nun, daß der Partner unserer Patientin bei negativer WaR. eine kleine Erosion am Penis hatte, die nach mehrmaliger negativer Spirochätenuntersuchung als banal angesehen wurde. Bei der nun wiederholten Untersuchung wurden dann auch in dieser Erosion Spirochaetae pallidae gefunden. Damit war erwiesen, daß unsere anscheinend symptomlose Patientin ansteckungsgefährlich war. Es handelte sich bei ihr, wenn der Infektionstermin richtig angegeben wurde, allem Anschein nach um eine seropositive primäre Lues mit dem Sitz des Primäraffektes im Cervicalkanal. Wie in diesem Falle der Primäraffekt im Cervicalkanal das einzige luetische Symptom war, so können auch im sekundären Stadium Schleimhautplaques des





Uterus oder der Cervix die einzigen luetischen Erscheinungen sein, von denen aus eine Infektion stattfinden kann. Eine unserer Patientinnen, die bei uns eine kombinierte Behandlung durchgemacht hatte, kam nach 3 Monaten mit einem Rezidiv. Sie zeigte über den Rumpf zerstreut 5 papulöse Efflorescenzen, sonst war sie erscheinungsfrei. Im Cervixsekret dieser Patientin wies ich Spirochaeta pallida nach. Hätte sie in diesem Zeitraum geschlechtlich infiziert, so wäre die Infektion ohne den Nachweis im Cervixsekret nur schwer erklärbar gewesen.

Die Frage, ob auf der Uterusschleimhaut evtl. auch dann Spirochäten vorhanden sein können, wenn luetische Veränderungen fehlen (cf. Tonsillen!), hat praktisch keine Bedeutung.

Nun noch ein Wort über die Untersuchungsmethode. Eine besondere Technik ist, wie ich schon in der des öfteren zitierten Arbeit erwähnte, nicht erforderlich, nur in manchen Fällen außerordentlich viel Geduld. Es ist bei zunächst negativem Befund notwendig, eine Reihe von mindestens 6 Dunkelfeldpräparaten aufmerksam zu durchsuchen. Bei der Abnahme des Sekrets muß darauf geachtet werden, daß man dieses möglichst von allen Seiten des Cervicalkanals erhält, denn wir können ja nicht sehen, an welcher Stelle des Cervicalkanals der Primäraffekt bzw. die Schleimhautplaque sitzt. Aus wenigen negativen Präparaten kann man nie einen Schluß ziehen, öfter fand ich z. B. erst im 5. oder gar 6. Präparat Spirochäten.

Bei der großen Bedeutung aber, die der Nachweis der Spirochaeta pallida im Cervixsekret bei denjenigen symptomlosen Patientinnen hat, die einer ernsten Ansteckungsgefahr ausgesetzt waren und bei denjenigen, die als Ansteckungsquelle gemeldet werden, glauben wir nach unseren Befunden in Zukunft die gründliche Untersuchung des Cervixsekretes, auch wenn sie mühevoll und zeitraubend ist, fordern zu müssen.

Diskussion.

Herr **Fritz Lesser**-Berlin. Im Jahre 1918 (Dtsch. med. Wochenschr. 2) habe ich auf den positiven Spirochätenbefund in der Cervix bei zwei Frauenspersonen, die eine Infektion leugneten, klinisch frei von Syphilis waren und eine negative WaR. zeigten, aber von Soldaten als Infektionsquelle angegeben wurden, hingewiesen und daraus geschlossen, daß wohl der Primäraffekt in der Cervix liegt. Die systematischen Untersuchungen von Dora Fuchs haben gezeigt, eine wie große Bedeutung dem Cervixabstrich zukommt. Bezüglich der Technik möchte ich hervorheben, daß der Abstrich mit einem Platinspatel, nicht Platinöse erfolgen muß, um etwas Gewebe abzukratzen und nicht über die Schleimhaut hinwegzugleiten; ferner muß der Spatel zirkulär um die Cervixschleimhaut herumgeführt werden, da man ja nicht weiß, wo der Primäraffekt lokalisiert ist. Bei allen Gesundheitsbescheinigungen, besonders auch bei den Prostituiertenuntersuchungen muß der Cervixabstrich fortan Berücksichtigung finden.



15. Herr **Richter**-Hamburg: **Über Kontraluesin.**

Meine D. u. H., ich sehe meine Aufgabe in Kürze darin, Sie mit dem chemischen Prinzip bekannt zu machen, unter welchem ich seinerzeit das Kontraluesin in die Praxis einführte. Das Kontraluesin ist der Hauptsache nach kolloides Gold-Quecksilber; damit ist seine Zusammensetzung eigentlich schon zur Genüge gekennzeichnet, denn es gibt kein kolloidales Injektionspräparat ohne ein Flüssigkeitsmedium. Das Medium, in dem das kolloide Gold-Hg derart verteilt ist, daß es durch das ganze Gebiet der kolloiden Dispersion von Blutkörperchengröße bis zu unsichtbaren Amikronen verläuft, muß natürlich besonders eigenartig eingerichtet sein, um das spezifisch so schwere Hg mit seinem Molekulargewicht von 200 im Momente der Injektion tragen zu können. Dieses Moment der Tragfähigkeit und gleichzeitigen Schutzkolloidität des Mediums bot die größten Schwierigkeiten. Durch planmäßige Versuche habe ich schließlich eine Salzverbindung dazu gewählt, welche ich aus Chinin-Salicyl-Sozojodolsalzen herstellte. Bestimmend, diese zu verwenden, hat auf mich gewirkt die große adsorptive Kraft, welche diesen Salzgemischen innewohnt. Diese adsorptive Kraft läßt sich gut demonstrieren nach folgender Methode: Behandelt man Chinin-Salicyl-Sozojodolsalze in bestimmtem Mengenverhältnis mit heißer dünner Schwefelsäure, so resultiert ein bernsteingelbes zähflüssiges Öl, welchem die Eigenschaft zukommt, vehement Farbstoffe usw. an sich zu reißen. Färbt man z. B. die überstehende Schwefelsäure mit einem Anilinfarbstoff, z. B. Fuchsin, oder Metalloxyd, so sieht man, wie augenblicklich der rote Farbstoff aus der wässerigen Lösung in das am Boden liegende gelbe Substrat hinuntergerissen wird, um ihm seine rote Farbe zu geben. Diese adsorptive Eigenschaft des Chinin-Salicyl-Sozojodolgemisches, welche sich auch auf anorganische und organische Verbindungen erstreckt, hat mich veranlaßt, es zum emulgierenden Medium zu machen, zumal auch die Zähigkeit des Mediums die nötige Tragfähigkeit für die schweren Gold-Hg-Partikel mit sich brachte.

Erwähne ich nun noch, daß das Quecksilber in seiner Art vollständig modifiziert wurde, indem ich Gold damit amalgamierte, so wird man es verstehen, wenn mit Kontraluesin in kurzer Zeit Hg-Mengen in den Körper geworfen werden können, welche mit anderen Präparaten quantitativ nicht erreicht werden. Es zeigt sich offenbar, daß dem Quecksilber durch Amalgamierung mit Gold die Giftzähne ausgebrochen sind und daß Stomatitis, Dermatitis, Nephritis, Enteritis Erscheinungen sind, die bei Kontraluesinbehandlung so gut wie nicht in Beobachtung treten.

Als verstärkende Beigaben habe ich dem Kontraluesin noch Jod und Spuren von Arsen hinzugefügt.



Somit ist das Kontraluesin ein kolloidales Emulsoid, welches in 1 ccm 0,1 goldamalgamiertes Hg, 0,01 Jod und 1 mg Arsen enthält.

Das Kontraluesin dient einzig und allein der intramuskulären Injektion, nicht der intravenösen. Die Injektion wird typisch im äußeren Quadranten des Glutäus vorgenommen oder nach der Klausnerschen Tiefeninjektionsmethode. Die Injektion wird, wenn man Schwächliche nur mit 1 ccm spritzt, in 95% der Fälle als nicht schmerzhaft angegeben. Über die klinische Wirksamkeit will ich zum Schluß in aller Kürze berichten. Frägt man mich, wie ich mir physiologisch die Wirkung des Präparates denke, so bin ich nach Tierversuchen nicht der Meinung, daß das Injekt etwa an der Injektionsstelle in Quecksilberalbuminate umgewandelt werde, sondern die momentane schnelle Resorption der kleinsten Mikronen und Amikronen zeigt im Tierversuch eine starke Vermehrung der Hämokonien, also der kleinsten Formenelemente des Blutes. Daraus nehme ich an, daß ein großer Teil des kolloiden Quecksilbers direkt in die Blutbahn tritt, um da von aus überall im Körper verteilt zu werden. An jenen Stellen nun, wo die Capillarerkrankungen bzw. luetischen Gewebserkrankungen das Durchfluten der Submikronen behindern, werden sie an Ort und Stelle auf die Krankheitsprodukte wirken, indem sie hier in stärkere desinfizierende organische Verbindungen aufgelöst werden. Wie vielerlei Auswertungen physikalischer und chemischer Natur — anorganisch und organisch — hierbei möglich sind, möchte ich als hypothetisch nicht erwähnen.

Wenn die neuzeitliche Luestherapie sich anschicken sollte, die Salvarsanisten auf Kosten der Merkurialisten zu begünstigen, so glaube ich, daß dies unbegründet geschieht und die Folgezeit uns noch im entgegengesetzten Sinne belehren wird, auch glaube ich, daß Lesser nur bedingungsweise recht hat, wenn er sagt, daß nach reiner Quecksilberbehandlung keine Reinfektion zu beobachten sei. Seine Erfahrungen erstrecken sich dabei auf den Gebrauch der früher bekannten Hg-Präparate, mit welchen es resorptiv nicht möglich war, jene quantitativen Desinfektionsgrade zu erreichen, welche bei der Behandlung der Lues nötig sind. Ich selbst habe nach reiner Kontraluesinbehandlung 3 Fälle von Reinfektion gesehen, von welchen 2 mehrere Monate nach Abschluß der Kontraluesinbehandlung eintraten; der 3. Fall reinfizierte sich ca. 6 Jahre nach den abgeschlossenen ersten Kuren. Dieser Fall hat in Wiederholungskuren im ganzen 44 Spritzen erhalten und beweist durch die Einverleibung von ca. 6 g Quecksilber im Laufe der Jahre die Ungiftigkeit und Unschädlichkeit des Gold-Quecksilbers — ein Umstand, welchen ich besonders den Quecksilbergegnern in Laienkreisen entgegenhalten möchte. Zur Behandlung von Salvarsanneurorezidiven, zur kombinierten Salvarsan-Quecksilberbehandlung, aber auch zu reiner Kontraluesinbehandlung möchte ich Ihnen das



Mittel hierdurch bekannt geben. Mit Jodkali kann es jederzeit kombiniert werden, und zwar so, daß Jod nicht nur nachher gegeben werden kann, sondern auch während der Injektionskur, wobei es häufig verschärfend die Wirkung des Hg's herausholt.

Meine D. u. H., ich weiß wohl, daß Ihnen ein einheitlich chemisch-krystallinischer Körper zur Behandlung von Erkrankungen lieber ist. Jedenfalls läßt sich aber ein hochwertiges kolloides Hg-Präparat mit 10% Hg-Gehalt auf so einfachen chemischem Wege nicht gewinnen, dafür ist es eben ein Kolloidpräparat, also ein System aus mindestens zwei Phasen. Die Kolloidsystemkombination ist ja an sich auch kein Fehler. Denn von der Kombinationstherapie wissen Sie ja von Fühner, Traube u. a. daß kombinierte Stoffe sich in ihrer Wirkung verstärken können. Im großen ganzen treiben wir ja Kombinationstherapie, ob wir Salvarsan und Quecksilber, Novasurol und Salvarsan (Bruck), Sublimat und Salvarsan (Linser), Quecksilber und Jod, Chinin und Arsen dem Körper einverleiben. Ja noch weiter, der Körper ist kein Reagensglas, in dem sich eine begrenzte Reaktion ausführen läßt. Die Einverleibung eines Arzneimittels in den kolloiden, Salz, Zucker und Eiweiß anorganisch und organisch durchfluteten Körper führt letzten Endes immer zu anorganischen und organischen Kombinationsreaktionen, welche als einheitliche Reaktionen nicht aufzufassen sind. Ich halte mich daher für berechtigt, das kolloidale Gold-Hg dem kolloiden Körper einzuverleiben, weil, wie schon gesagt, ein Schaden daraus nicht resultiert, sondern im Gegenteil — Nutzen. Ceterum censeo: das Hg ist aus dem Vorratsschatz der Natur ein unschätzbar gutes Heilmittel der Syphilis, dessen beste biologische Umwertung nie aus der Luestherapie verschwinden wird.

Klinisch möchte ich von der Wirksamkeit des Kontraluesins nur kurz zusammenfassen, daß ich selbst 564 Syphilitiker aller Stadien während meiner Friedens- und Feldtätigkeit behandelt habe. Ich habe keinen Fall von Resistenz gegen Kontraluesin gefunden. Torpide maligne Syphilis aber auch besonders frische Papeln und Luesefflorescenzen kann man außer der Contraluesinbehandlung noch derartig zwischen zwei Zangen nehmen, daß man sie mit einer wäßerigen Aufschwemmung von Mercurisulfid-Quecksilbergemenge bepinselt. Letzteres Gemenge stellt man dar aus Schwefelammon und Mercurisalzen.

Im Zustand vorgeschrittener Gravidität als auch bei schweren Fällen von Meningitis luetica läßt sich das Kontraluesin nutzbringend verwerten. Überhaupt scheint es auf dem Gebiete der Nervensyphilis beste Dienste zu leisten.

Die Urteile einer großen Anzahl von Kollegen bestätigen mir, daß das Kontraluesin noch in Fällen anpackte, wo andere Präparate als Antiluetica versagten. Auftreten von Nebenerscheinungen habe ich

nicht beobachten können. Jedenfalls kann eine Kontraluesinspritze wohl alte Hg-Depots von grauem Öl usw. mobil machen, jedoch sind Hg-Nebenwirkungen bei Kontraluesin allein nicht gesehen worden.

An dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch" ist das Kontraluesin seinerzeit unter der Ägide von Geheimrat Löffler von Prof. Dr. Koch bzw. San.-Rat Dr. Arnheim als das beste Therapeuticum bei tierexperimenteller Syphilis ausgewertet worden. Das hat mir Geheimrat Löffler selbst erklärt. Ebenso hat mir seinerzeit Geheimrat Neisser erklärt, daß er dem Mittel Bedeutung zuspreche. Jahrelang ist es an der Prager Universitätsklinik von Prof. Kreibich und Dozent Klausner erprobt worden. Die Urteile dieser Herren und anderer sprechen sich günstig über das Präparat aus.

16. Herr **Nathan**-Frankfurt a. M.: **Das Verhalten des Blutbildes bei toxischen Exanthemen nach Quecksilber und Salvarsan und seine allgemeinpathologische Bedeutung.**

Das Verhalten des Blutbildes bei den Erkrankungen der Haut ist in einer großen Anzahl von Einzeluntersuchungen bearbeitet worden, ohne daß sich jedoch dabei, wie sich aus den zusammenfassenden Darstellungen von Winkler und von Schwarz ergibt, eine Sichtung und Beurteilung der bisherigen Befunde von einheitlichen Gesichtspunkten aus mit Erfolg hätte durchführen lassen. Lediglich Schwarz hat versucht, die verschiedenartigen Untersuchungsergebnisse einer einheitlichen Betrachtungsweise dadurch zugängig zu machen, daß er, wenigstens zur Erklärung der bei so zahlreichen Hauterkrankungen vorkommenden Eosinophilie, einer Beteiligung des spezifischen morphologisch, chemisch und funktionell spezialisierten Epithels der Haut bei diesen Erkrankungen eine maßgebende Rolle vindizierte. Es schien daher geboten, das Verhalten des Blutbildes bei Hauterkrankungen von neuem systematisch zu bearbeiten, besonders, da die funktionelle Bedeutung der Epidermis bei den verschiedensten, sich an der Haut abspielenden biologischen und pathologischen Prozessen neuerdings in den Vordergrund des Interesses gerückt ist (Immunitäts- und Allergiereaktionen der Haut, innere Sekretion des Hautepithels, „epitheliale Überempfindlichkeit" als maßgebendes Moment bei der Ekzemgenese, „Esophylaxie" usw.; vgl. die Arbeiten von B. Bloch, Lewandowsky, Peter, E. Hoffmann).

Als Ausgangspunkt für eine erneute Bearbeitung der Veränderungen des Blutbildes bei Hautkrankheiten erschien mir nun die Untersuchung des Blutbildes bei toxischen Exanthemen als zweckmäßig und aussichtsreich; dies um so mehr, als bei diesen Erkrankungen überhaupt nur ganz



wenige systematische Untersuchungen des Blutbildes vorliegen, so daß also eine direkte Lücke in unseren Kenntnissen auszufüllen war.

Bei meinen Untersuchungen ergab sich zunächst, daß ein prinzipieller Unterschied im Verhalten des Blutbildes bei Toxikodermien nach Salvarsan, Quecksilber oder kombinierter Kur nicht nachweisbar war, und ebensowenig ließ sich bei den Toxikodermien nach Quecksilber eine Abhängigkeit der Blutbildveränderung von der Applikationsweise des Quecksilbers (Schmierkur, intramuskuläre Injektion, stomachale Einverleibung) feststellen. Das für die Blutbildveränderung maßgebende Moment war vielmehr lediglich in der Art und dem Charakter der Hautveränderung und, bis zu einem gewissen Grade, auch in deren Intensität, Ausdehnung und zeitlichen Dauer zu suchen. Was zunächst die Art der Hautveränderung betrifft, so gestaltete sich das Blutbild ganz verschieden, je nachdem, ob sich die Toxikodermie unter dem klinischen Bild des Erythems oder ob sie sich unter dem klinischen Bild des akuten Ekzems, also einer Dermatitis mit Rötung, Schwellung und Bläschenbildung abspielte.

Es ist nun nicht möglich, an dieser Stelle im einzelnen auf die Blutbildveränderungen einzugehen; vielmehr muß ich mich mit einer kurzen Übersicht über die wesentlichen Befunde begnügen und auf die demnächst erfolgende ausführliche Veröffentlichung verweisen.

Bei den Erythemen fand sich als charakteristische Blutbildveränderung eine Leukopenie, bedingt durch Abnahme der polynucleären Leukocyten.

Bei den Dermatitiden, also bei den Toxikodermien vom Typus des akuten Ekzems mit Rötung, Schwellung und Bläschenbildung der Haut, fand sich im Eruptionsstadium häufig, jedoch nicht immer, eine Leukopenie, bedingt durch Abnahme der polynucleären Leukocyten, und eine Zunahme der eosinophilen Zellen. Mit der Entwicklung des Exanthems zu seinem Höhepunkt stieg die Zahl der Leukocyten wieder an, und es entwickelte sich eine deutliche Leukocytose mit Vermehrung der polynucleären und der eosinophilen Zellen und manchmal auch der Lymphocyten. Diese Veränderungen überdauerten im allgemeinen den Höhepunkt der Dermatitis, ja beim Abklingen der Dermatitis konnte die Zahl der polynucleären Leukocyten und öfters auch der Lymphocyten noch weiter ansteigen, und gleichzeitig erreichte auch die Eosinophilie ihren stärksten Grad. Dabei konnte es zu Eosinophilien bis zu 20—60% kommen. Im diesem Zeitpunkt fand sich auch gelegentlich eine deutliche Zunahme der Monocyten und Auftreten vereinzelter Myelocyten und Metamyelocyten. Mit der Heilung des Exan-



thems klangen die Blutbildveränderungen langsam ab und kehrten zur Norm zurück, doch blieb noch lange eine deutliche Eosinophilie im Blutbild nachweisbar.

Selbstverständlich können diese Blutbildveränderungen keine absolute Gesetzmäßigkeit beanspruchen, sondern konnten unter Umständen durch den Eintritt von Komplikationen eine gewisse Modifikation erfahren. Jedoch erwies sich im allgemeinen die Beeinflußbarkeit der Blutbildveränderungen durch komplikatorische Prozesse seitens der Haut (Furunkulose, Abszesse, Impetigo, Follikulitis) als recht gering. Daher kommt dem Blutbildverlauf bei den Toxikodermien auch eine sehr erhebliche prognostische Bedeutung zu, insofern, als namentlich plötzliches Absinken hoher eosinophiler Werte von übler prognostischer Bedeutung ist und auf schwere Komplikationen innerer Organe hinweist.

Es ist nun von allgemeinpathologischen Gesichtspunkten aus von großem Interesse, den Blutbildverlauf bei den toxischen Erythemen und Dermatitiden mit dem Verhalten des Blutbildes bei anderen exanthematischen Erkrankungen, besonders mit den akuten infektiösen Erythemen, zu vergleichen. Auch hierbei muß ich mich auf einige kurze Andeutungen beschränken und auf meine ausführliche Abhandlung verweisen.

Auffallend ist zunächst die große Ähnlichkeit des Blutbildverlaufs bei den toxischen Erythemen und den Masern. Bei beiden Erkrankungen findet sich im Exanthemstadium eine Leukopenie, die bei den Toxikodermien im wesentlichen bedingt ist durch Abnahme der polynucleären Leukocyten, bei den Masern allerdings meist auch durch eine Verminderung der Lymphocyten.

Anders liegen die Verhältnisse beim Scharlach; denn hier zeigt der Blutbildverlauf beim Vergleich mit den toxischen Erythemen große Unterschiede. Dagegen bestehen zwischen dem Blutbildverlauf bei den Dermatitiden und dem Scharlach recht bedeutsame Analogien. Lediglich im Eruptionsstadium zeigt das Blutbild bei beiden Erkrankungen deutliche Verschiedenheiten. Denn bei der Dermatitis findet sich zu Anfang zumeist eine Leukopenie oder wenigstens keine wesentliche Erhöhung der Leukocytenzahl, Verminderung der polynucleären Leukocyten und normale Lymphocytenwerte, während der Scharlach schon zu Beginn des Exanthemstadiums durch eine Leukocytose mit fast ausschließlicher beträchtlicher Vermehrung der polynucleären Leukocyten und eine Lymphopenie charakterisiert ist. Auf dem Höhepunkt der Dermatitis sind allerdings die Unterschiede, sobald einmal die Leukocytose und Eosinophilie zur Entwicklung gekommen ist, völlig verwischt und die Analogien sehr hochgradig. Zwei Momente erlauben allerdings gelegentlich eine Unterscheidung. Beim Scharlach ist im allgemeinen die Hyperleukocytose beträchtlicher als bei der Dermatitis, bei der



Dermatitis ist dagegen zumeist die Eosinophilie erheblicher als beim Scharlach. Nun kommt gerade den zu Beginn der Toxikodermie vorhandenen Unterschieden im Verhalten des Blutbildes gegenüber dem Scharlach auch eine, wie ich glauben möchte, recht erhebliche praktisch-diagnostische Bedeutung zu. Denn nicht allzu selten beginnen Toxikodermien nach Quecksilber, Salvarsan oder kombinierter Kur unter einem Symptomenbild, das einem beginnenden Scharlach sehr ähnlich ist, ja unter Umständen eine rein klinische Unterscheidung der beiden Erkrankungen nicht zuläßt. In diesen Fällen dürfte vielleicht der Blutbilduntersuchung gerade zu Beginn der Erkrankung in Zukunft eine erhebliche differential-diagnostische Bedeutung zukommen.

Endlich möchte ich auch noch auf die Analogie im Blutbildverlauf bei den toxischen Erythemen und der Serumkrankheit hinweisen. Bei beiden Erkrankungen findet sich die Leukopenie als charakteristische Veränderung, bedingt durch eine Abnahme der polynucleären Leukocyten.

Zur Erklärung der Leukopenie bei den toxischen Erythemen wird man annehmen können, daß es dabei, ähnlich wie bei den Masern, der Serumkrankheit und dem Typhus zu einer Hemmung der biologischen Knochenmarksfunktion kommt. Diese ist wahrscheinlich bedingt durch die Entstehung von toxischen Substanzen, die nicht identisch mit dem Salvarsan oder Quecksilber sein können, da diese Substanzen an sich ja nicht die beschriebenen Blutbildveränderungen hervorrufen. Wahrscheinlich kommt es zu einer Verbindung dieser Stoffe mit Eiweißsubstanzen des Körpers, die zur Denaturierung des Eiweißes oder zum Einsetzen parenteraler Eiweißabbauprozesse oder, wie ich in einer vor mehreren Jahren entwickelten Theorie angenommen habe, zu physikalisch-chemischen Störungen der Struktur der Blutplasmakolloide (Dispersitätsänderungen) führt, Prozessen, die auf das Knochenmark im Sinne der biologischen Hemmung, auf das Blutgefäßsystem im Sinne der Vasodilatation und Erythementstehung einwirken.

Anders liegen wahrscheinlich die Verhältnisse bei der Dermatitis; denn hier muß man wohl annehmen, daß die im Blutbild dominierende Veränderung, die Eosinophilie, bedingt ist durch die Bildung besonderer eosinotaktisch wirkender Substanzen, deren Entstehungsort mit Wahrscheinlichkeit in der erkrankten Haut selbst zu suchen sein dürfte. Dafür spricht unter anderem der Parallelismus der Blutbildveränderung mit der Intensität und Ausbreitung des Entzündungsprozesses der Haut und dem klinischen Verlauf der Toxikodermie sowie die von verschiedenen Autoren nachgewiesene lokale Eosinophilie der erkrankten Haut. Dabei könnte es sich einmal um das Entstehen von Eiweißabbauprodukten durch Zellzerfall in der erkrankten Haut selbst handeln, womit die Eosinophilie



bei den Hauterkrankungen in Parallele gestellt wäre zu der Eosinophilie beim parenteralen Eiweißabbau. Man kann aber im Sinne der Theorie von Schwarz auch annehmen, daß es bei der Dermatitis weniger oder überhaupt nicht primär zu einem Zellverfall, sondern zu einer quantitativ gesteigerten oder qualitativ abnormen sekretorischen Funktion der Epithelien kommt. Damit berührt sich das Problem der Eosinophilie bei den toxischen Dermatitiden mit der Frage der inneren Sekretion der Haut. Denn gerade durch die Untersuchungen von Schwarz ist ja ganz allgemein ein Zusammenhang und eine enge Wechselbeziehung zwischen der Eosinophilie und sekretorischen Prozessen der Epithelien bei verschiedenen Erkrankungen nachgewiesen worden. Mit der Aufdeckung dieser Zusammenhänge zwischen Sekretion und Eosinophilie gewinnt nun auch die Frage einer inneren Sekretion der Haut besonderes Interesse, zumal diese Frage neuerdings wieder z. B. von E. Hoffmann zur Diskussion gestellt worden ist. In der Eosinophilie bei krankhaften Zuständen, die zu einer Alteration des epidermidalen Anteils der Haut führen, möchte ich nun unter Weiterentwicklung der Schwarzschen Anschauungen eine sehr gewichtige Stütze für das Vorkommen innersekretorischer Funktionen der Haut erblicken, wenn diese vorläufig auch nur unter pathologischen Bedingungen sichtbar werden. Die Eosinophilie würde dann gleichsam eine Reaktion auf eine gesteigerte oder abnorme Sekretion bestimmter Substanzen der Epithelien der Epidermis darstellen.

Mit der Verknüpfung der Eosinophilie mit Abbauprozessen der Haut bzw. mit sekretorischen Störungen des Epithels ergibt sich aber nun noch eine weitere interessante Beziehung, nämlich zum Ekzemproblem. Nach den neueren Untersuchungen von Bloch, Lewandowsky und Peter stellt sich ja das Ekzem dar als Ausdruck einer epithelialen Überempfindlichkeit gegenüber Noxen, die exogen oder endogen (mit dem Blutstrom) in die Haut gelangen, während davon die toxischen und Arzneierytheme als Ausdruk einer vasculären Überempfindlichkeit abgetrennt werden. Maßgebend für das Entstehen eines Ekzems oder Erythems ist also, wie von Lewandowsky ausgeführt worden ist, die Art der Überempfindlichkeit, nicht aber die betreffende Noxe oder der Verbreitungsweg dieser Noxe im Organismus. Von dieser Begriffsbestimmung ausgehend, ist es nun von großem Interesse, daß sich auch im Verhalten des Blutbildes, insbesondere der eosinophilen Zellen, zwischen der Reaktion der Haut in Gestalt des akuten Ekzems und der des Erythems ein prinzipieller Unterschied ergibt. Bei dem Erythem, der klinischen Erscheinungsform der vasculären Überempfindlichkeit, sehen wir als wesentliche Blutbildveränderung die Leukopenie, bei der Dermatitis, dem klinischen Typus des akuten Ekzems als

Ausdruck einer epithelialen Überempfindlichkeit, die Leukocytose und Eosinophilie. Wir finden hier also, je nach der Art des vorwiegend affizierten Organsystems der Haut (Epithel- oder Gefäßapparat), eine ganz differente Reaktion im Blutbild. Berücksichtigt man nun den engen Zusammenhang zwischen Eosinophilie und Sekretion der Epithelien, so hätten wir in der Eosinophilie ein sehr bedeutsames Symptom, das in seinem Fehlen oder Auftreten gleichsam als biologische Reaktion des Organismus zur Differenzierung der beiden Arten der Überempfindlichkeit, der vasculären und der epithelialen, herangezogen werden könnte. Damit ergibt aber auch vielleicht die Möglichkeit zu einer weiteren Definition und Abgrenzung klinisch ähnlicher, aber pathogenetisch differenter Krankheitsbilder, insofern, als im allgemeinen eosinophil verlaufende Krankheitszustände der Haut mit Störungen in der sekretorischen Funktion oder im Auf- und Abbau der Epidermis in Beziehung zu setzen wären.

Ich glaube, mit diesen Ausführungen die Bedeutung hinreichend erwiesen zu haben, die einer von allgemeinpathologischen Gesichtspunkten aus durchgeführten Betrachtung der Blutbildveränderung für die Erkenntnis der Pathologie bestimmter Hauterkrankungen in Zukunft vielleicht einmal zukommen könnte. Einen ersten Beitrag dazu sollten die in dieser Mitteilung vorgelegten Untersuchungen darstellen, denen ich jedoch vorläufig einen im wesentlichen programmatischen Wert zuschreiben möchte.

---

17. Herr **Bruhns**-Charlottenburg: **Erfahrungen mit dem neuen Kolleschen Neosilbersalvarsan.**

Bruhns hat seine Erfahrungen mit dem neuen Kolleschen Neosilbersalvarsan, das er bei über 320 Kranken in rund 3000 Einspritzungen anwenden ließ, zusammengestellt. Das Präparat wurde nur einige Male, des Versuches halber allein gebraucht, sonst immer in Verbindung mit Hg., meist in Mischspritze mit Novasurol, seltener mit dazwischengeschobenen Injektionen von Hg, salicyl. oder Sublimat. Die Dosierung war gewöhnlich 0,2; 0,3; dann noch 8—12 mal 0,4; im ganzen 4—5 g Neosilbersalvarsan, jede Einspritzung vermischt mit 1—2 g Novasurol, oder statt dessen die üblichen Dosen von Hg. sal. oder Sublimat zwischengeschaltet. Floride Symptome gingen gut zurück, allerdings ist das eigentlich bei jedem Salvarsanpräparat in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu beobachten. Die Spirochäten waren in den untersuchten Fällen nach der ersten oder zweiten Injektion, selten erst später verschwunden. Die Wirkung auf die WaR. war im Endresultat bei den frischen Fällen gut, z. B. wurden unter 81 Kranken mit Lues II 72 am Schluß der Kur negativ, aber bei der Prüfung der Reaktion nach jeder zweiten Injektion fiel die ungewöhnlich



große Unregelmäßigkeit in der Zeit des Negativwerdens der Reaktion auf. Bei äußerlich gleichliegenden Fällen von Lues II manifesta schwankte die Umstimmung der vorher stark positiven WaR. zwischen der Zeit nach ganz geringen Dosen und nach der schon fast erreichten Gesamtkur weitgehend hin und her, auch wechselte die Reaktion manchmal während der Kur zwischen schon erreichtem negativen Ausschlag und vorübergehend wieder auftretendem stark positiven Befund wiederholt.

Meist wurde das Präparat sehr gut vertragen. Hervorzuheben ist aber, daß auch ein Fall von typischer, glücklicherweise in Heilung übergehender Encephalitis nach Neosilbersalvarsan (nach der zweiten Injektion) gesehen wurde, und ferner, daß auch nach diesem Silberpräparat, bis in die allerletzte Zeit hinein, öfter Arzneiexantheme sich zeigten. Allerdings doch nicht so oft, und nicht so schwer, wie nach dem Altsilbersalvarsan. Innerhalb eines Zeitraumes von ca. 8 Monaten kamen 17 Neosilbersalvarsanexantheme, meist bei Frauen, zur Kenntnis, manche könnten auch bei den poliklinischen Kranken der Beobachtung entgangen sein. Von diesen 17 Ausschlägen traten 3 nach alleinigem Neosilbersalvarsangebrauch auf, 14 nach der Kombination mit Hg. 1 Fall dauerte nur 3 Tage, die anderen 1—4 Wochen, 1 sogar mehrere Monate, gerade dieser deutete durch das Vorhandensein von Stomatitis und Durchfällen mit auf das verwendete Hg als ätiologischen Faktor. Die Exantheme zeigten meist follikulären oder auch erythematösen, auch z. T. nässenden Charakter, einige gingen mit hohem mehrtägigen Fieber einher. 1 Fall verlief mit ausgesprochener Arsenkeratose, erst am Hals, dann an Händen und Füßen.

Über Dauerwirkungen läßt sich noch nicht viel aussagen, einzelne Rezidive wurden nach der Neosilbersalvarsanbehandlung natürlich auch beobachtet. B. fügt dabei ein, daß er jetzt doch recht viel Rückfälle, meist serologische, nach der früher von ihm auch ausprobierten Altsilbersalvarsanbehandlung zu sehen Gelegenheit habe. Allerdings wurde diese Behandlung ohne Kombination mit Hg vorgenommen, dieses Verfahren scheint sich also nicht zu bewähren.

Zusammenfassend beurteilt B. das Neosilbersalvarsan als ein gut und prompt wirkendes Präparat, das aber doch auch noch leichter zu Arzneiexanthemen führe, als das Neosalvarsan.

18. Herr **Heinr. Loeb**-Mannheim: **Salvarsantod und Grippe.**

Bei den Berichten über Gehirngrippe wurde die Erinnerung ausgelöst an Bilder, die der eine oder andere bei Salvarsantod schon früher gesehen hatte. Es ist dies nicht auffallend, da es sich beide Male um Encephalitisfälle handelt, die ja ceteris paribus ähnliche Symptome



machen müssen, wenn auch die Ursache verschieden sein mag. Aber vielleicht besteht doch neben der rein äußerlichen Ähnlichkeit ein innerer Zusammenhang, und die Erfahrungen, die wir am Krankenhause Mannheim machen mußten, scheinen für einen solchen Zusammenhang zu sprechen. Obwohl wir bereits im April 1910 mit der Anwendung von Salvarsan begonnen hatten und gewohnt waren, mit größeren Dosen zu arbeiten, z. B. Neo-Salvarsan VII, VIII bis XII als Einzelgabe, hatten wir nie einen Exitus an Encephalitis erlebt. Erst am 12. VII. 18 mußten wir den ersten Todesfall feststellen, bei einem Polen, der kein Deutsch sprach und bei dem daher nur eine unvollständige Anamnese vorliegt.

Aufnahme am 28. VI. mit Alopecia syphilit., Papulae penis et scroti. Lymphadenitis inguinalis et colli, Wassermann positiv. Schmierkur 5 g täglich.

1. VII. erste Neo-Salv. IV; 8. VII. zweite Neo-Salv. V; 9. VII. Kopfschmerz; 11. VII. Erbrechen, Krämpfe, zunehmende Benommenheit; 12. VII. Exitus.

Sektionsbefund: Hirnschwellung, Porencephalie, trübe Schwellung der Niere und Leber, weiche Milzschwellung, Bronchitis, Bronchopneumonie.

Der Tod war nun eingetreten zu dem Zeitpunkt, an dem die damalige schwere Grippeepidemie auf ihrem Höhepunkte angelangt war. Bei der Sektion fehlten sämtliche Assistenten und Laboratoriumswärter wegen Grippe; der Prosektor Dr. Löschke, welcher die Sektion vornahm, mußte diese wegen Schüttelfrost und Schwäche infolge hohen Grippefiebers einigemale unterbrechen.

Ein zweiter, vielleicht hierher gehöriger Fall, betrifft eine 23jährige Patientin, welche seit Oktober 1918 eine zweite prophylaktische Schmierkur durchmachte.

23. XI. 1918 erste Neo-Salvarsan IV.

14. XII. Zweite Neo-Salvarsan V, nachher Influenza? Herpes labialis.

21. XII. Dritte Neo-Salvarsan VI.

28. XII. Vierte Neo-Salvarsan VI.

30. XII. Schüttelfrost, Fieber, Grippe, doppelseitige Pneumonie; keine Bewußtseinsstörung, keine Krämpfe.

7. I. 1919. Exitus. (Dr. Kall, Käfertal.)

Weiterhin verliefen die Einspritzungen normal.

Ende November 1919 bekam eine 25jährige Patientin mit Sklerose, Roseola, ohne Vorbehandlung am 28. XI. und 1. XII. Salicyl Hg.

4. XII. Erste Neo-Salvarsan IV.

11. XII. Zweite Neo-Salvarsan IV und zwar als 10. unter 14 Patientinnen.

12. XII. Fünfte Salicyl-Hg. abends 38².

16. XII. Pat. etwas apathisch. Will zum Ofen gehen und fällt dabei um. Weiterhin Krämpfe, Erbrechen, Bewußtlosigkeit, Cyanose.

17. XII. Klonische Zuckungen der Extremitäten, Trismus. Lumbaldruck 110, Punktat hämorrhagisch, abends Exitus.

14 Tage vor der Aufnahme hatte Patientin eine Glasschnittwunde am linken Daumen erlitten, man dachte daher auch an Tetanus und gab am 17. XII. mittags 100 Tet. E., abends 20 E. lumbal.



Sektion: Verwaschene Hirnwindungen, gequollene Ventrikel, Druckfurche am foramen magnum, Hirnödem, Emphysem im Interstitium und Mediastinum. Tetanusbazillen waren aus Arm- und Gehirnnerven nicht aufgegangen.

Am 8. III. 1920 erfolgte ein weiterer Todesfall von einem 23jährigen Dienstmädchen, welches vom 30. I. bis 4. III. 1920 6 Injektionen von Hydrarg. salicylic., 4 Merzinol (5 Teilstriche Zieler) und 5 Neo-Salv. (III, IV, V, VI, V) erhalten hatte, die letzte am 4. III. als 5. von 15 Patientinnen. Sie wurde am 5. III. geheilt entlassen, am 7. III. in bewußtlosem Zustande mit tonischen Krämpfen cyanotisch ins Krankenhaus Ludwigshafen eingeliefert, mit diffusen Rasselgeräuschen auf der Lunge, und starb am nächsten Mittag. — Klinische Diagnose: Grippe; bei der Sektion: kleine bronchopneumonische Herde, Thymus erhalten, Lymphdrüsen vergrößert. Gehirnsektion wurde nicht vorgenommen. —

Eine weitere Pat., 23 Jahre alt, mit starkem Fettpolster, erodierten Papeln der Labien, Nacken und Leistendrüsen, ohne Vorbehandlung, bekam am 16., 20., 23. II. 1920 Hg Salicyl 0,5.

26. II. Erste Neo-Salvarsan IV.

27. II., 1. III. Salic. Hg.

4. III. Zweite Neo-Salvarsan V. 6. Injektion von 15.

5. III. Sechste Salic. Hg.

8. III. Erste Merzinol, abends Kopfschmerz, 37°.

10. III. Fühlt sich wohler und steht auf, stürzt mittags unter Aufschrei bewußtlos nieder mit Krämpfen in Armen und Beinen, dann Erbrechen, Stöhnen, nachts Exitus. Kultur: Herzblut steril, Lungenabstrich Pneumokokken, keine Influenzabazillen.

Diese drei Fälle ereigneten sich auf der Abteilung der freiwilligen Patientinnen, welche nach außen nicht abgeschlossen waren, Besuche empfingen und auch häufiger Ausgangserlaubnis erhielten. Auf der geschlossenen polizeilichen Station, welche doppelt so stark belegt war, und in derselben Weise von demselben Assistenten verarztet wurde, trat kein Zwischenfall auf.

Aber ein weiterer Todesfall trat ein bei einem ambulanten Pat., der männlichen Abteilung:

13. IX. bis 24. X. 1919 erste Kur (36 Einreibungen a 5 g; 5 Neo-Salv. IV, V, VI, VI, VI).

Jetzt Wassermann negativ. Zweite prophylaktische Schmierkur.

14. II. 1920. Erste Neo-Salv. IV.

22. II. Zweite Neo-Salv. V.

28. II. Dritte Neo-Salv. VI.

2. III. Kopfschmerz, Erbrechen, Krämpfe, Bewußtlosigkeit, nachts Einlieferung ins Krankenhaus, am 3. III. vormittags Exitus.

Sektionsbefund: Encephelitis haemorrhagica.

Kultur: Lunge: Influenzabazillen, Pneumo- und Staphylokokken; Blut: steril.

Während wir also vorher bei etwa 10 000 Injektionen keinen Salvarsantod erlebt hatten, beobachteten wir in der Grippeepidemie 1918 einen sicheren Fall von Encephalitis nach Salvarsan und einen Todesfall nach Salvarsan an Grippe; dann bei der neueren Grippeepidemie des Spätjahres 1919 bis Frühjahr 1920, welche charakterisiert war durch

das Auftreten der Encephalitis gripposa, später lethargica und epidemica genannt, eine Serie von Todesfällen in kurzer Aufeinanderfolge, am 17. XII. 19, am 3., 8., 11. III. 20, die sämtlich den Verlauf der Salvarsan-Encephalitis nahmen. Gleichzeitig wurden noch zwei oder drei Fälle mit leichteren Störungen beobachtet, welche glatt vorübergingen, und auf die ich hier nicht eingehe, wie ich es auch absichtlich vermieden habe, sonstige Salvarsanschädigungen, wie Ikterus und Exantheme, hier zu berühren, so wichtig und beweiskräftig für die Annahme einer endemischen Ursache die Mitteilungen von Silbergleit und Föckler über 14 Todesfälle von akuter gelber Leberatrophie und acht Ikteruserkrankungen in der Zeit vom 1. XII. 17 bis Anfang März 18, also in $2^1/_2$ Monaten auch sein mögen. Wer je eine solche Katastrophe mitgemacht, weiß, wie niederschmetternd und lähmend sie auf den ganzen Betrieb einwirkt. Bei dem Forschen nach der Ursache tauchte der Gedanke auf, es könnte ein ätiologischer Zusammenhang mit dem genius epidemicus der Grippe bestehen. Wir suchten daher nach analogen Vorgängen und ich frug zunächst bei der Salvarsankommission resp. Kollegen Meirowsky in Köln an; leider konnte deren Material nicht benutzt werden, weil den Einsendern zugesagt war, Namen und Ort nicht zu veröffentlichen. Auch Prof. Kolle - Frankfurt konnte aus seinem Material nichts weiteres entnehmen, da ihm vielfach nur die in den Zeitschriften veröffentlichten Fälle zur Verfügung standen. Doch schien er der Annahme einer epidemischen Ursache nicht abgeneigt zu sein. Auch Ehrlich hatte, als die ersten Berichte über die sogen. Neurorecidive usw. aus Wien kamen, wo sie zuerst und gleichfalls gehäuft beobachtet wurden (wie auch die Encephalitisfälle von Economo in Wien zuerst gemeldet wurden), gesprächsweise einen Genius epidemicus loci, z. B. eine Art Influenza verantwortlich gemacht. —

In der neueren Literatur sind ganz analoge Epidemien angegeben, auffallenderweise der unseren auch zeitlich ziemlich naheliegend.

Reif[1]) berichtet aus dem Karolinen-Krankenhaus Stuttgart vom 23. X. bis 2. XII. 1919: sieben Fälle von schweren Salvarsanschädigungen im Bilde der Salvarsan-Encephalitis, wobei allerdings nur zwei Todesfälle zu verzeichnen waren. Es wurde dafür der Umstand verantwortlich gemacht, daß Beutesalvarsan zur Verwendung gelangte, obwohl die Höchster Farbwerke und Prof. Kolle keine Fehler und keine erhöhte Toxidität des Präparates feststellen konnten.

Hahn[2]) und Fahr melden aus dem Krankenhaus Hamburg-Barmbeck drei Fälle von Encephalitis haemorrhagica nach Salvarsan mit tödlichem Verlauf am 20. III. 1919, 1. XI. 1919 und 21. XI. 1919, während in den 10 Jahren vorher kein einziger Todesfall konstatiert war (und

[1]) Reif, Münchn. med. Wochenschr. 1, 1921.
[2]) Hahn, Münchn. med. Wochenschr. 43, 1920.



wozu 1919 noch zwei Todesfälle an Leberschädigung, einer an Exanthem nach Salvarsan hinzutraten).

Henneberg - Berlin[1]) sprach in der Gesellschaft für Psychiatrie über drei Salvarsantodesfälle, die nur mit kleinen Dosen von zusammen 1,8 g Neo behandelt waren und die, wie er mir auf Anfrage freundlichst mitteilte, am 25. X. 1919, 26. I. 1920, 2. IV. 1920 eingetreten waren. Da man berechtigt ist, anzunehmen, daß die Zahl der von Neurologen vorgenommenen Salvarsankuren zahlenmäßig den Frühkuren der Dermatologen wesentlich nachstehen, so ist hierin eine außergewöhnliche Häufung zu konstatieren, welche gleichfalls in die Periode der Influenza-Epidemien fällt.

Herzog - Leipzig referierte am 19. IX. 1919 (Münch. mediz. Wochenschrift 1919, 38 S., 1096) über drei Salvarsantodesfälle, wobei in der Diskussion Frühwald auf einen gleichzeitig beobachteten vierten Fall von Salvarsan-Encephalitis hinwies, und das serienweise Auftreten der Salvarsanschäden betonte.

Krantz - Wien beschreibt in einer Inaug.-Dissertation (sieben Todesfälle nach Salvarsanbehandlung, Leipzig 1920) vier Fälle von Encephalitis hämorrhagica nach Salvarsan, die sich am 20. VIII. 1914, 25. VI. 1918, 27. IV. 1919, 3. VIII. 1919 zutrugen; es wäre möglich, daß diese mit den Herzogschen Fällen identisch sind.

Stümpke - Hannover (Dermatologische Wochenschr. 1918, 31) sah gleichzeitig zwei Encephalitisfälle im April 1918, welche in der Praxis desselben Kollegen auftraten und einmal zum Tode, einmal zur Heilung führten.

Spiethoff - Jena (Berlin. Klin. Wochenschr. 1921, 1) berichtet über sieben Fälle von neurotropen Salvarsanschädigungen, welche er auf Afenilreste in der Injektionsspritze zurückführt. Die Daten der einzelnen Schädigungen habe ich nicht erhalten.

Die bisherige Zusammenstellung macht absolut keinen Anspruch auf Vollständigkeit; sie läßt aber trotzdem erkennen, daß eine endemische Häufung der Todesfälle und sonstigen Schäden nach Salvarsan nachzuweisen ist, für deren Ursache eine befriedigende Erklärung bis jetzt nicht vorliegt. Das gleichzeitige Zusammentreffen unserer Fälle mit der Epidemie von Grippe resp. Encephalitis hämorrhagica gripposa hat den Verdacht aufkommen lassen, daß ein innerer Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen bestehen könnte, und das gleichzeitige Auftreten der oben zitierten Fälle ist geeignet, diese Vermutung zu unterstützen. Bei unseren beiden zuletzt verstorbenen Personen waren Kulturen angelegt worden, welche einmal Influenzabazillen, Pneumo- und Staphylokokken, einmal Pneumokokken im Lungenabstrich er-

[1]) Henneberg, Berl. klin. Wochenschr. 5, 112. 1921.

geben hatten. Wenn diese Befunde auch nicht beweisend sind, so können sie doch die Annahme eines Zusammenhanges unterstützen. Daß ein Zusammenhang zwischen der Grippe und der Encephalitisepidemie von 1919/20 besteht, ist die Ansicht fast aller Autoren; wir können daher bei unserer Betrachtung beide Epidemien von 1918 und 1919 gleichsetzen.

Eine anatomische Differenzierung der Salvarsan-Encephalitis und der epidemischen Encephalitis ist nach dem Urteil des Prosektors am Mannheimer Krankenhause, Dr. Löschke, nicht möglich. Es wurden in der Tat zwei unserer Fälle, die nicht auf der Abteilung zum Exitus kamen, als Grippe diagnostiziert.

Wenn nun auch das zeitige Zusammentreffen einen Zusammenhang mit Influenza wahrscheinlich macht, so ist doch das Wesen dieses Verhältnisses nicht geklärt. Man könnte annehmen, daß das accidentelle Encephalitusvirus unter Salvarsaneinfluß zu einer akuten Wirkung gesteigert wird, oder umgekehrt, die Salvarsanschädigung durch gleichzeitig vorhandene Grippetoxine eine intensive Steigerung erfährt. Es ist dabei noch zu beachten, daß die gehäuften Salvarsantodesfälle fast ausschließlich aus Krankenhäusern, nicht aus der Privatpraxis gemeldet werden, daß sie bei uns nur auf einer Abteilung, die lebhaften Verkehr nach außen unterhielt, sich ereigneten, während die geschlossene Abteilung verschont blieb. Von Bedeutung mag auch der Umstand sein, daß in Krankenhäusern in einer Sitzung eine größere Zahl von Einspritzungen vorgenommen wird, wobei die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, daß Infektionskeime oder -toxine mobilisiert werden könnten, wenn eine so allgemeine Durchseuchung wie bei Grippe vorliegt. Schon Stühmer warnt vor Salvarsantagen! (Münch. mediz. Wochenschr. 1917, 40.)

Was ich vorbrachte, ist bis jetzt nicht bewiesene Tatsache; aber ich halte es für gerechtfertigt, auf die Möglichkeit solcher Zusammenhänge hinzuweisen und durch Besprechung und Sammlung solcher Beobachtungen zur Klärung der wichtigen Frage des Salvarsantodes beizutragen.



Vorträge über **Gonorrhöe und Ulcus molle.**

20. Herren **Buschke** und **Langer**-Berlin: **Zur Biologie des gonorrhoischen Krankheitsprozesses, unter Berücksichtigung der Anaerobiose des Gonokokkus und der Frage der experimentellen gonorrhoischen Amyloiderzeugung.**

1. Einleitung.

Das Studium der gonorrhoischen Erkrankungen der weiblichen und männlichen Genitalorgane ist innerhalb der letzten Jahre durch das große Interesse, das die Syphilisforschung ganz für sich beansprucht hat, stark in den Hintergrund gedrängt worden. Hierzu hat unter anderem aber auch sicherlich die Erfahrung beigetragen, daß der Erforschung der Biologie des Gonokokkus nach seiner Entdeckung sehr enge Grenzen gezogen waren. Das Tierexperiment war nach den geringen Anfangserfolgen ergebnislos geblieben, der Gonokokkus ließ sich auf keines der üblichen Versuchstiere übertragen, die histologischen Untersuchungen der Veränderungen, die der Gonokokkus auf und innerhalb der Organe veranlaßte, konnten nur in beschränktem Maße ausgeführt werden, da das Material dazu mangelt, und so blieb schließlich als einziger erfolgversprechender Weg zur weiteren Beschäftigung mit der Gonorrhöe die Therapie derselben übrig. Doch auch hier sind die bisher erreichten Ergebnisse, wenn man sie einigermaßen kritisch betrachtet, nicht sehr befriedigende und dies bis auf die neuesten therapeutischen Versuche, zu denen wir die spezifische Vaccinetherapie und die unspezifische, parenterale Therapie zu rechnen haben. Von der augenblicklich zur Verwendung kommenden Anwendung der Vaccinetherapie haben wir bei unserem großen männlichen und weiblichen Material nur sehr geringe Erfolge gesehen, und die parenterale Milchtherapie, über deren Ergebnisse der eine von uns [Langer[1])] in der Med. Klinik berichtet, zeigt bei gonorrhoischen Komplikationen zwar recht erfreuliche Anfangserfolge, aber läßt uns dann, was wir im Gegensatz zu den großen Optimisten, die für diese Therapie eintreten, betonen möchten, völlig im Stich, so daß wir wohl sagen können, daß wir etwas schneller und besser als allein mit den physikalischen Heilmethoden zum Ziele kommen, daß wir aber gerade den Komplikationen gegenüber — und auf diese kommt es, wie wir im Laufe unseres Vortrages zeigen und beweisen werden, gerade an — noch nahezu ebenso machtlos gegenüber stehen wie in früherer Zeit. Und unserer Machtlosigkeit in der Bekämpfung dieser Volksseuche gegenüber steht die

[1]) Langer, Med. Klinik **23**, 1921.



immer weiter zunehmende Ausbreitung und stärkere Verseuchung, so daß es heute mehr denn je notwendig ist, von neuem sich mit dieser Erkrankung, die leider vom Volke, aber auch von der Mehrzahl der Ärzte allzu leicht genommen wird, zu beschäftigen und klarzulegen, daß gerade die gonorrhoische Infektion, sowohl für den Mann wie auch für die Frau, in ihren Folgen eine der verhängnisvollsten Erkrankungen ist, die unter gewissen noch darzulegenden Umständen nie ausheilt.

Die Erfahrung in der Klinik und im Laboratorium, die allgemein bisher mit dem Tripper gemacht wurde, hat uns den Gedanken geradezu aufgezwungen, daß wir uns in seiner Beurteilung vielfach auf einem Irrwege befinden. Nach unseren Erfahrungen und eigenen Untersuchungen ist die Anschauung, nach der der Gonokokkus wesentlich als obligater Schleimhautparasit bezeichnet wird, nicht ganz zutreffend. Wie wir in vorhergehenden Veröffentlichungen gezeigt haben, müssen wir unsere Anschauungen über sein Wachstum und seine Lebensdauer revidieren, und wir können schon an dieser Stelle sagen, daß wir bis zu einem gewissen Grade wohl unsere Reagensglaserfahrungen auf die menschliche Pathologie der Gonorrhöe übertragen können.

2. Anaerobe Züchtung der Gonokokken, ihr biologisches Verhalten in der Anaerobiose. Toxizitätsprüfungen.

Ungermann[1]) hat besonders an Meningokokken, aber auch an einer Reihe anderer Bakterien, darunter an zwei Gonokokkenstämmen gezeigt, daß sie unter gewissen günstigen anaeroben Verhältnissen monatelang lebensfähig und überimpfbar bleiben. Wir[2]) haben diese Methode an zahlreichen Gonokokkenstämmen untersucht und durchweg sehr günstige Resultate erhalten. Während allgemein das Wachstum des Gonokokkus nur bei Luftzutritt für möglich angenommen wird [Koch[3]) und andere] und immer wieder und wieder seine außerordentliche Empfindlichkeit gegen äußere Einflüsse, wie Temperatur, Austrocknung usw. sowie die Schwierigkeit, den passenden aeroben Nährboden für ihn herzustellen, betont wird, eine Tatsache, die ja jedem Bakteriologen weitestens bekannt ist, ließ sich zeigen, daß der Gonokokkus auf anaerobe Weise in mit Paraffin überschichteten flüssigen Serumnährböden gezüchtet werden kann. Die wichtigsten dadurch erzielten Ergebnisse scheinen auf der einen Seite die Möglichkeit zu sein, den Gonokokkus, dessen Lebensdauer auf Kulturen bisher auf

---

[1]) Ungermann, Arb. a. d. Kais. Ges. A. 1918, S. 180.

[2]) Buschke und Langer. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 3.

[3]) Koch, Handb. d. path. Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann, Jena 1912.

höchstens 10—14 Tage und nur unter den günstigsten Bedingungen bezeichnet wurde, monatelang am Leben zu erhalten, und auf der anderen Seite der Umstand, daß der Gonokokkus kein so obligater Aerobier ist, wie bisher allgemein angenommen wurde, im Gegenteil, daß er in der Anaërobiose viel länger am Leben bleibt, eine Tatsache, die auf die menschliche Pathologie übertragen, nicht energisch genug betont werden kann, zumal wir zeigen werden, daß wir ganz ähnliche Verhältnisse vielfach auch im menschlichen Organismus vor uns haben. Doch es bestehen noch weitere Unterschiede zwischen aerobem und anaerobem Wachstum. Während der Gonokokkus unter aeroben Verhältnissen ein üppiges Wachstum zeigt, seine Kulturen schnell angehen, aber ebenso schnell auch vernichtet werden, wobei es noch nicht ganz klar erscheint, welche Verhältnisse hierfür als allein in Frage kommend angenommen werden müssen, ist sein Verhalten in der Anaerobiose ein ganz anderes; und es ist interessant, daß er, der sich, in seinem aeroben Wachstum von anderen pathogenen Organismen sowohl bei der künstlichen Kulturzüchtung wie auch bei der Übertragung auf Tier und Mensch, weitgehendst unterscheidet, dieses auch in der Anaerobiose zeigt. Bei den anaerob gehaltenen Gonokokken haben wir es weniger mit einem floriden üppigen Weiterwachsen als vielmehr mit einem Latentbleiben zu tun. Nur ganz langsam und in geringem Maße nimmt die Zahl der in der Flüssigkeit vorhandenen Gonokokken zu, während z. B. andere pathogene Erreger wie Staphylokokken oder auch Pneumokokken zwar auch nur langsam, aber viel üppiger in der Anaerobiose weiter gedeihen als der Gonokokkus, der also am Leben und vor allem auch virulent bleibt, aber mehr ein Latenzstadium als eine Aktivität in der Fortpflanzung zeigt, ein Umstand, den wir in unserer ersten Veröffentlichung schon mitgeteilt haben und heute nach weiteren Beobachtungen von neuem betonen können. Daneben haben sich vor allem für die Pathologie noch einige andere nicht unwesentliche Momente gezeigt, die hier nochmals hervorgehoben seien. Während der aerobe Gonokokkus eine ziemlich gleichmäßige Temperatur von ca. 37° verlangt, fanden wir bei dem anaeroben, daß er gegen Temperaturunterschiede nach oben und unten viel resistenter zu sein scheint, eine Tatsache, die auf die menschliche Pathologie übertragen, wohl zu erklären geeignet scheint, warum wir mit Fieber- resp. Wärmetherapie, die eine Zeitlang als so besonders aussichtsreich gegen diesen angeblich leicht hinfälligen Kokkus betrachtet wurden, so wenig oder nichts auf direktem Wege erreichen, sondern allenfalls nur indirekt dadurch, daß wir durch heiße Bäder resp. durch Fiebererzeugung den ganzen Organismus umstimmen und anregen. Es sei hier noch, was ja eigentlich nach dem oben Gesagten selbstverständlich ist, hervorgehoben, daß sich die Gonokokken aus der Anaerobiose leicht auf Plattenkulturen

übertragen lassen, wobei wir aber die Beobachtung machen konnten, daß sie auch auf gewöhnlichem Agar angehen, woraus wohl der Schluß zu ziehen ist, daß sie anspruchsloser in der Anaerobiose werden. Nebenher sei noch erwähnt, daß, soweit wir bis jetzt geprüft haben, die Gramfärbung sich für die anaerob lebenden Gonokokken ebenso verhält wie für die übrigen.

Wir machten fernerhin mit unseren anaerob gehaltenen Stämmen eine ähnliche Erfahrung wie Jötten[1]) mit aeroben, daß es nämlich innerhalb der verschiedenen Stämme auch verschiedenes Verhalten der Toxizität gegenüber Mäusen gibt, so daß wir bei unseren Toxizitätsprüfungen mit dem einen Stamm nur eine leichte Erkrankung bei intraperitonealer Impfung hervorrufen konnten, während wir mit anderen bei der gleichen Menge — wir nahmen stets 1 ccm anaerobe Kultur resp. 4—5 Kulturösen auf 1 ccm Kochsalz — die Tiere töten konnten. Des weiteren ließ sich zeigen, daß unsere Toxizitätsversuche mit anaeroben Kulturen, worüber wir[2]) erst kürzlich berichtet haben, denen mit aeroben Kulturen von Nikolaysen[3]), Finger, Ghon und Schlagenhaufer[4]) völlig entsprachen. Jedoch fand sich, daß die Toxizität der anaeroben Kulturen erst mit dem steigenden Alter der Kultur eintrat und zunahm, während die Kulturen der ersten bis zweiten Woche nur in geringem Grade toxisch wirkten. Zum Zwecke des Vergleiches haben wir mit anaeroben Staphylokokken und Pneumokokken, von denen wir vorhin hervorhoben, daß sie auch in der Anaerobiose schneller und anspruchsloser sich vermehrten, Toxizitätsversuche gemacht. Hierbei zeigte sich ebenfalls ein Wachsen der Toxizität mit dem Alter der Kultur, ferner doch eine höhere Toxizität den Versuchstieren gegenüber als bei den unter den gleichen anaeroben Verhältnissen gehaltenen Gonokokken. Ohne bisher in der Literatur dafür Belege gefunden zu haben, konnten wir weiterhin zeigen, daß das Bauchhöhlenexsudat gestorbener Mäuse nach mit Gonokokkenkulturen vorgenommener intraperitonealer Impfung bei einer weiteren Impfung von Bauchhöhle zu Bauchhöhle gesunder Mäuse letztere zur Erkrankung bringen bzw. töten konnte, daß jedoch die Virulenz des Impfstoffes mit den weiteren Impfungen abnahm, so daß man die Toxizität zwar in gewissen Grenzen erhalten konnte, aber bisher nicht von einer wirklichen Tierübertragung sprechen kann. Bei unseren Versuchen zur Erzeugung von Amyloid durch Gonokokken, worüber gleich zu berichten sein wird, zeigte es sich bei einer Reihe daraufhin untersuchter Mäuse, daß bei wiederholter subcutaner Impfung die Gonokokken auch in die Blutbahn übergehen und aus dem Herzblut

[1]) Jötten, Dermatol. Wochenschr. 1921, Nr. 16; Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1067.

[2]) Buschke u. Langer, Dermatol. Wochenschr. **14**, 1921.

[3]) Nikolaysen, Zentralbl. f. Bakteriol. **22**, 1897.

[4]) Finger, Ghon u. Schlagenhaufer, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **33**.



gezüchtet werden können. Unsere zur Zeit unserer letzten Veröffentlichung aus äußeren Gründen abgebrochenen tierexperimentellen Versuche haben wir wieder aufnehmen können und wollen vor allem die Frage prüfen, in welchem Teil der anaeroben Kultur die Toxizität für Tiere besteht, ob in den Gonokokken selbst oder in den in der wochen- und monatealten anaeroben flüssigen Kultur abgelagerten Stoffwechselprodukten, und wollen weiter versuchen, ob die schließliche Übertragung auf irgendein Versuchstier nicht doch zu erzielen ist.

3. Experimentell durch Gonokokken erzeugtes Amyloid.

Wir haben ferner zur experimentellen Erzeugung von Amyloid bei Tieren durch Gonokokken ausgedehnte Tierversuche angestellt. Der einzige, dem es bisher gelungen ist, mittels Gonokokken Amyloid beim Tier, und zwar bei weißen Mäusen zu erzeugen, ist Davidsohn[1]) gewesen, dem wir überhaupt in der Frage der experimentellen Darstellung des Amyloids wertvolle Arbeiten zu verdanken haben.

Die ersten Versuche, beim Tiere Amyloid zu erzeugen, stammen von Birch-Hirschfeld[2]) aus dem Jahre 1882, der durch subcutane Beimpfung eines Kaninchens mit dem Eiter eines an Schienbeinkaries leidenden Kindes Amyloid der Milz erzeugte, dem aber weitere ähnliche Versuche mißglückten, und von Bouchard-Charrin[3]), der bei zwei Kaninchen — einmal mit Pyocyaneus und einmal angeblich mit Tuberkeln — Amyloid erzeugte.

Systematisch hat sich dann als erster Krawkow[4]) mit dieser Frage beschäftigt, dem es gelang, mit Staphylokokkenbouillonkulturen bei Kaninchen Amyloid zu erzeugen. Nach ihm trat das Amyloid sehr rasch auf, in einem Falle bereits nach 11 Tagen. Er faßte das Amyloid als ein „Produkt der Lebenstätigkeit der Mikroben auf, die den Organismus fortwährend vergiften und herunterbringen". Mit dieser Anschauung wollte er auch zugleich frühere Versuche Czernys[5]) widerlegen, der durch Terpentin- und Höllensteininjektionen Amyloid bei Hunden erzeugt hat. Er glaubt vielmehr, daß das Amyloid nicht durch das chemische Mittel, sondern durch die Sekundärinfektion der Terpentin- resp. Höllensteinabscesse entstanden ist. Immerhin will später auch Nowak[6]) bei Hühnern und Kaninchen neben Versuchen mit Staphylokokken, Pyocyaneus und faulender Bouillon auch mit Terpentinimpfung Amyloid erzeugt haben, während es ihm nicht mit Streptokokken und Koli gelungen ist. So kommt Nowak zu dem Schluß, daß

[1]) Davidsohn, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **150**, **155**, **192**; Bericht Dtsch. Pathol. Ges. 1904.

[2]) u. [3]) Zit. nach Maximow, s. diesen.

[4]) Krawkow, Zentralbl. f. allg. Pathol., **6**, 1895.

[5]) Czerny, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **31**, 1893.

[6]) Nowak, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **152**. 1898.



das Amyloid zwar hauptsächlich unter bakteriellem Einfluß, aber auch, ohne Eiterung hervorzurufen, durch Chemikalien erzeugt werden könne, und daß es somit einer Summe von Schädlichkeiten bedürfe, ehe Amyloid zustande käme. Ebenfalls mit Terpentin Amyloid zu erzeugen, hat Lubarsch[1]) an 8 Hunden versucht, wobei er einmal typisches Amyloid erhalten hat, ein weiterer Fall zweifelhaft ist und die übrigen negativ ausgefallen sind; mit Staphylococcus aureus ist es ihm unter 7 Kaninchen zweimal gelungen, während Versuche am Meerschweinchen, das sich auch nach Davidsohn ebenso wie Katzen nicht eignet, sämtlich negativ ausgefallen sind. Durch Probeexcisionen aus der Milz fand er in einem Falle nach 17 Wochen eine deutliche hyaline Degeneration der Follikel und nach 21 Wochen dieselbe Milz leicht amyloid entartet und dabei neben amyloiden Arterien auch hyaline, so daß er den Schluß zieht, daß das Amyloid aus einer hyalinen Vorstufe entstehen könne. Ferner begegnete er der auffälligen Tatsache, daß bereits gebildete hyaline oder amyloide Ablagerung wieder resorbiert werden kann.

Ebenso wie Lubarsch fand Maximow[2]), der die Frage an Kaninchen und Hühnern eingehend durch Impfung mit Staphylococcus aureus prüfte, daß das Auftreten des Amyloids unter den gleichen Bedingungen bei den einzelnen Individuen gleicher und verschiedener Tiergruppen ganz verschieden sei, und daß es in dem einen Falle sehr schnell, in dem anderen erst nach langen Impfungen in Erscheinung träte, so daß vorläufig noch keine Norm, wie man zur Erzielung von Amyloid vorzugehen habe, aufgestellt werden kann.

Am eingehendsten bearbeitete in jahrelangen Versuchen, über die er abschließend erst 1908 berichtet hat, diese Frage Davidsohn. Die besten Resultate erzielte er mit Impfungen von Staphylococcus aureus-Kulturen, wobei er aber auch wie Lubarsch und Maximow feststellen konnte, daß die Erfolge ganz unabhängig seien von der Länge der Zeit, die man spritzt, und von der Gesamtmenge der injizierten Kultur. Es zeigte sich auch bei seinen Versuchen an weißen Mäusen, die sich ihm, wie auch uns, als am geeignetsten erwiesen, das gänzlich unbeeinflußbare Wechselspiel wie beim Menschen. Die höchste Stufe der Amyloidausbildung erreichte er unter 200 Fällen höchstens 10 mal, was auch für die Identität mit dem menschlichen Amyloid spricht, das oft in schweren chronischen Erkrankungsfällen, wo man es vermutet, kaum, in anderen, in denen es nicht erwartet wird, stark ausgeprägt ist. Ebenso erreichte er unter 9 Mäusen bei dreien Amyloid durch Einverleibung der Proteine und konnte so beweisen, daß durch die in den Bakterien vorhandenen Eiweißstoffe Prozesse ausgelöst werden, die zum Amyloid führen,

[1]) Lubarsch, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **150**, 1897, u. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **21**, 1910.

[2]) Maximow, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **153**. 1898.

während es ihm mit den von den Bakterien gebildeten Toxinen in keinem Falle gelang. Ebenso mißlungen sind seine Impfungen mit Staphylococcus albus, Streptokokken, Fäulnis-, Koli- und Typhusbacillen. Des weiteren machte er Versuche, mit Gonokokken Amyloid zu erzeugen. Es wurden auf Ascitesbouillon die Gonokokken gezüchtet und die subcutanen Injektionen bei den Mäusen jeden zweiten Tag vorgenommen, indem mit 0,1 ccm Injektionsflüssigkeit begonnen und jedesmal um 0,1 gestiegen wurde. Bei seiner ersten Versuchsreihe von 3 Mäusen erhielt er bei einer voll ausgebildetes Amyloid, bei der 2. nur die ersten Stufen desselben, bei der 3. versagte der Versuch. In einer neuen Versuchsreihe von 20 Mäusen hatte er nur noch einen sicheren Erfolg zu verzeichnen. Des Interesses halber sei noch mitgeteilt, daß es neben dieser durch Bakterien bedingten Erzeugung von Amyloid Lubarsch in 42 Fällen bei weißen Mäusen gelungen ist, bei Impftumoren und zwar unabhängig vom Bau und der Größe der Geschwulst Amyloid zur Entwicklung zu bringen, und daß er auch hierbei wieder dieselbe oben bereits erwähnte Beobachtung machte, daß der Eintritt und die Ausdehnung des Amyloids gänzlich unabhängig sind von der Lebensdauer der Tiere und der Ausdehnung und Größe der Tumoren.

Unsere eigenen Versuche umfassen zwei Reihen:

1. Versuche durch subkutane fortlaufende Injektionen von Gonokokkenvakzine, und zwar Arthigon und Gonargin, Amyloid zu erzeugen. Dazu wurden 3 Meerschweinchen, 182 Mäuse und 24 Ratten angesetzt. Während wir bei den Meerschweinchen alle 3 Tage um 1 bzw. $^1/_2$ ccm stiegen, machten wir bei Mäusen und Ratten jeden 2. Tag subcutane um 0,2 ccm steigende Injektionen bei einer Anfangsdosis 0,3 resp. 0,5 ccm. Die Tiere bekamen nach jeder Injektion schweren Schüttelfrost[1]) und gingen sehr schnell ein, und zwar Meerschweinchen und Ratten bedeutend schneller als die Mäuse. In keinem Falle fanden wir auch nur eine Spur von Amyloid. Implicite möchten wir bemerken, daß wir in mikroskopisch untersuchten Gonovaccinen verschiedener Provenienz zum großen Teil morphologisch keine Gonokokken mehr finden konnten, sondern nur eine unbestimmte gering gefärbte Substanz. Es scheint sicher zu sein, daß die Vaccine nicht unbegrenzte Zeit wirksame Substanzen enthalten, sondern die Gonokokken schließlich maceriert und autolysiert werden. Vielleicht sind die stärkeren Wirkungen, die neuerdings Jötten in Autogonovaccinen beschreibt, eventuell doch auf die Frische der Vaccine zurückzuführen.

2. An 58 Mäusen und 5 Ratten wurden subcutane Injektionen einer Gonokokkenaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung

[1]) Anm. b. d. Korrektur. Nachträgliche Versuche zeigten, daß es sich nicht um Schüttelfrost, sondern um Krämpfe handelte, die durch den Karbolsäurezusatz hervorgerufen sind.



vorgenommen, wobei die Kulturen zum Teil frisch auf Serum resp. Blutagar gezüchtet wurden, zum Teil aus den anaeroben Stämmen auf aerobe Nährböden überimpft wurden. Die Mäuse erhielten als erste Injektion 0,1 ccm der Aufschwemmung, und wir stiegen jeden zweiten Tag um 0,1 ccm, bei Ratten injizierten wir anfangs 0,2 ccm, jeden zweiten Tag um 0,2 steigend. Die Ratten vertrugen die Injektionen sehr gut und starben erst nach der 45.—60. Injektion. Bei keiner fanden wir Amyloid auch nur in Spuren.

Von den weißen Mäusen starben bald nach den ersten Impfungen 13, so daß für unsere Verwertung nur die übrigen 45 in Betracht kommen. Von diesen erzielten wir in einem Falle nach 22 Injektionen mit insgesamt 25,9 ccm Impfstoff voll ausgebildetes Amyloid der Milz, das an die Follikel und die Gefäße gebunden war. In den Nieren fand sich schwaches an die Tunicae propriae gebundenes Amyloid, in der Leber keine amyloide Veränderung. In einem 2. Falle nach 25 Injektionen mit zusammen 33,1 ccm Impfstoff fanden wir in der Milz eine geringe Metachromasie an den Follikeln und an den Gefäßen und in der Niere eine schollenförmige Ablagerung an den Gefäßen, nirgends aber in den Glomeruli. Auch hier war die Leber wiederum frei. Eine dritte Maus, die nach 18 Injektionen mit zusammen 17,7 ccm Impfstoff gestorben ist, wies nur in den Milzfollikeln geringe metachromatische Schollen auf, während Leber und Niere frei waren. Bei einer 4. Maus, die ebenfalls nach 25 Injektionen mit zusammen 33,1 ccm Impfstoff gestorben war, fand sich ein höchst zweifelhafter Befund, den wir ebenso wie die in allen Fällen zur Beratung befragten Pathologen, Prof. Dr. Hart und Pick, nicht als sicher für Amyloid beweisend bezeichnen möchten. Somit ergibt sich, daß wir zwar in einzelnen Fällen in den recht ausgedehnten Versuchen durch Gonokokkenaufschwemmungen Amyloid erzeugen konnten, daß aber auch unsere Resultate, ebenso wie die von Davidsohn, doch den weitgehenden Unterschied gegenüber den Staphylokokkenexperimenten zeigen, in denen die Amyloiderzeugung viel leichter gelungen ist, so daß wir in der Pathogenität zwischen dem Gonokokkus und den Bakterien von der Art der Staphylokokken auch hierin wiederum eine unbedingte Verschiedenheit sehen müssen. Ferner müssen wir auch unseren Versuchen die Erkenntnis entnehmen, daß wir mit Gonokokken oder sogar mit diesen noch weniger als mit anderen Bakterien imstande sind, experimentell irgendwie gesetzmäßig Amyloid zu erzeugen.

Zur Färbung wurde sowohl Methylviolett wie auch die Jodschwefelsäureprobe herangezogen, doch gelang letztere nur in dem einen voll ausgebildeten Falle und auch hier nur in der Milz, während sie in den übrigen Organen versagte.



Die Ursache der Amyloidentstehung, ebenso die Art der Ablagerung, sind noch recht zweifelhaft und hypothetisch. Eines scheint nach Versuchen Davidsohns an milzexstirpierten Mäusen, bei denen er nie Amyloid erhielt, sicher zu sein, daß die Anwesenheit der Milz zu diesem Vorgange notwendig ist, und zwar nimmt Davidsohn und ebenso auch v. Gierke[1]) an, daß zur Amyloidbildung ein Ferment notwendig sei, das unter dem Einfluß des Bakterienreizes, bei Tumoren evtl. auch ohne denselben und aus anderen Ursachen, in der Milz gebildet wird. Daß als die treibende Kraft nicht unbedingt eine Eiterung notwendig ist, zeigen neben den Lubarschschen Versuchen mit Impftumoren auch Davidsohns und unsere Versuche mit Gonokokken, bei denen es nie zur Eiterung gekommen ist. Neben dem Ferment muß man nach Davidsohn noch eine amyloidogene Substanz annehmen, die im Körper durch den Zellzerfall gebildet wird; es werden jodaffine Nucleine frei, gelangen in die Blutbahn und gerinnen unter dem Einfluß des Fermentes in den Gewebsspalten zunächst der Milz, dann aber auch anderer Organe, in die das Ferment aus der Milz durch die Blutbahn bei reichlicher Bildung verschleppt wird. Ob, wie Lubarsch meint, das Hyalin eine unter Umständen vorhandene Vor- oder Zwischenstufe des Amyloids darstellt, scheint uns nach unseren Untersuchungen, bei denen wir es in keinem Falle gefunden haben, zweifelhaft, was auch gestützt auf die Arbeiten von Stilling und Wild, M. B. Schmidt[2]) auf der Amyloidaussprache der Deutschen Pathol. Gesellschaft 1904 betonte. Hyalin und Amyloid können zwar nebeneinander vorkommen, das erstere „gehöre aber nicht als notwendige Phase in den Entwicklungsgang des Amyloids". Auch die Frage der Ablagerung innerhalb der Organe ist recht strittig. Während Edens[3]), Schmidt und neuerdings Frank[4]) es für einen intracellulären Prozeß halten, indem letzterer betont, daß es sich um einen Gerinnungsprozeß des Protoplasmaeiweißes mit Quellung des Protoplasmaleibes der Gefäßwandzellen oder der im Bereich liegenden Bindegewebsfasern handelt, sind die Mehrzahl der Autoren wie Wichmann[5]), Lubarsch, Davidsohn, Ribbert[6]), Tendeloo[7]), von Gierke der Ansicht, zu der wir uns auch bekennen möchten, daß es sich um eine Anlagerung der amyloiden Substanz an die Zellen handelt, und daß das Amyloid, wie Ebert[8]) hervorhebt, eine Neigung zu appositionellem

[1]) v. Gierke, Lehrb. d. pathol. Anat. von Aschoff 1919.
[2]) Schmidt, M. B., Sitzungsber. d. Dtsch. Pathol. Ges. 1904, VII. Tag.
[3]) Edens, Zieglers Beitr. **35**, 1904.
[4]) Frank, A., Zieglers Beitr. **67**, 1920.
[5]) Wichmann, E., Zieglers Beitr. **13**, 1893.
[6]) Ribbert, Lehrb. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1919.
[7]) Tendeloo, Allg. Pathol. 1919.
[8]) Ebert, W., Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **216**, 1914.

Wachstum zeigt, daß es aber nie frei in den Gewebsspalten oder den Gefäßlumina, ebenso nicht auf den Epithelzellen auftritt. Die erste Amyloidablagerung geschieht demnach ohne Zellschädigung, erst die weitere Ablagerung bedingt mechanisch eine Schädigung resp. ein Zugrundegehen der Zellen.

4. Latenz der Gonorrhöe.

Aufbauend auf die durch unsere Versuche erfahrenen Tatsachen, auf die Überzeugung von dem weitgehenden Unterschied zwischen dem Gonokokkus und anderen pyogenen Bakterien, insbesondere veranlaßt durch die Ergebnisse von der langanhaltenden anaeroben Lebensdauer und Reagensglaslatenz der Gonokokken sind wir auch bezüglich der menschlichen Gonorrhöe anderer als der bisher üblichen Anschauung geworden. Dabei soll nicht die Rede von den frischen Gonorrhöefällen sein, die sich, um einen Vergleich zu gebrauchen, wie eine frische aerobe Plattenkultur verhalten, und die uns zunächst keine Schwierigkeiten machen, sondern von den alten, längst chronisch gewordenen, latenten Fällen, die für Arzt und Patienten gleich unangenehm bezüglich der Behandlung und Heilung sind, die sich über Monate und Jahre hinziehen, und bei denen es in vielen Fällen eine wirkliche Ausheilung nicht gibt.

Wir sind der Ansicht, um es vorweg zu nehmen, daß in diesen latenten Fällen die Gonokokken meistens in den menschlichen Organen, sei es in den Krypten und Drüsen der Harnröhre oder in den weiblichen und männlichen Adnexen eingeschlossen, auch unter anaeroben Bedingungen leben, bei denen ihnen gerade noch das zum Weiterleben und langsamen Fortpflanzen notwendige Optimum an Sauerstoff zugeführt wird.

Da über die Begriffe und die Ursachen der Latenz gewisse Gegensätze, besonders durch die Arbeiten von Melchior[1]), Melchior und Rosenthal[2]), Löser[3]) und Haberland[4]) hervorgerufen sind, sei in Kürze die Definition für das gegeben, was wir unter Latenz verstehen, die wir in zwei verschiedene Stufen einteilen möchten:

1. Schlummernde Infektion.
2. Ruhende Infektion.

Unter schlummernder Infektion verstehen wir ein Manifestwerden längst im Körper vorhandener pathogener Bakterien, also die Erkrankung eines Bacillenträgers an seinem eigenen Stamm, den er lange

[1]) Melchior. Volkmanns Sammlg. klin. Vortr. 207/208, 1918.
[2]) Melchior u. Rosenthal, Berl. klin. Wochenschr. **13**, 1920.
[3]) Loeser, Dtsch. med. Wochenschr. **20**, 1917, u. **3**, 1919.
[4]) Haberland, Berl. klin. Wochenschr. **37**, 1919.

Zeit ohne eigenes Wissen latent bei sich beherbergt hat. Die Pathogenese dieser Infektionsform ist am ausgiebigsten an der Typhuserkrankung vor allem von Drigalski und Conradi[1]), ferner an Diphtherie [Löffler[1])] und der Ruhr, ebenso der Cerebrospinalmeningitis [Albrecht und Ghon[1])] studiert worden.

Unter der ruhenden Infektion, der Latenz in des Wortes eigentlicher Bedeutung, verstehen wir das Aufflackern einer Erkrankung durch im Körper nach Überstehen einer Erkrankung liegengebliebene, infektionstüchtige Keime, d. h. also die Erkrankung eines Bakteriendauerausscheiders. Auch hier ist das Krankheitsbild besonders klar an der Typhuslatenz dargelegt worden, wobei unter anderem Martz[2]) einen Fall beobachtete, wo noch 55 Jahre nach der stattgehabten Infektion Bacillen ausgeschieden wurden, während z. B. einer von uns [Buschke[3])] eine posttyphöse Osteomyelitis 7 Jahre nach der Erkrankung, und ähnliche Fälle neben verschiedenen anderen Beschreibungen Kaspar[4]) und viele andere festlegen konnten. Und in neuerer Zeit beschäftigte hauptsächlich die Chirurgen anläßlich der Kriegsverletzungen diese Infektionsform [Reinhardt[5]), Melchior, Rosenthal und Loeser], indem sie gleichsam durch ein Massenexperiment bestätigt wurde.

Auch in der Gonorrhöeliteratur, besonders derjenigen der weiblichen Gonorrhöe, finden sich hier und da Hinweise auf diese Form der Erkrankung, ohne sie aber mit der Schärfe und Eindringlichkeit und Betonung ihrer großen Gefahr hervorzuheben, wie es seinerzeit in der noch vorbakteriologischen Ära so klar Noeggerath[6]) erkannt und verkündet hat. Seine Hauptwarnung war die, daß er betonte, daß ebenso wie bei den meisten Frauen auch beim Manne der Tripper in 90% aller Fälle in das Stadium der Latenz gerate, in dem er zwar momentan im Organismus ruhe, von wo er aber jeden Augenblick durch irgendeine innere oder äußere Ursache ausgelöst hervorbrechen könne.

Wenn wir zunächst für die Gonorrhöe die Frage der schlummernden Infektion, d. h. der Bacillenträger untersuchen wollen, so gilt es hier zunächst überhaupt zu entscheiden, ob wir resp. der betreffende anscheinend gesunde Kranke ohne weiteres in jedem Falle klinische Symptome der Gonorrhöe feststellen können, oder ob es anscheinend klinisch Gesunde gibt, die nur durch ihre Eigenschaft als Bacillenträger ansteckend wirken. Unter diese Kategorie gehören natürlich auch alle

[1]) Zit. nach Gaethgens Zeitschr. f. ärztl. Fortb. 7, 1919.
[2]) Martz, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 80, 1915.
[3]) Buschke, Fortschr. d. Med. 12, 1894.
[4]) Kaspar, Mitteilg. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 26, 1913.
[5]) Reinhardt, Münch. med. Wochenschr. 36, 1916.
[6]) Noeggerath, Latente Gonorrhöe, Bonn 1872; Dtsch. med. Wochenschr. 49, 1887.

Fälle von sogenannter verlängerter Inkubationszeit, wenn wir deren längste gewöhnliche Dauer mit 2 Wochen begrenzen. Es ist selbstverständlich schwer, genaue zahlenmäßige Feststellungen über die Häufigkeit dieser Form zu machen, da wir dabei entweder auf Zufallsbefunde oder aber auf die Angaben der Patienten über die seit der letzten Kohabitation verflossene Zeit angewiesen sind. Am ehesten hierfür zu verwerten sind noch die Untersuchungsbefunde an Prostituierten. So fand z. B. Laser[1]) unter 67 Cervixsekretpräparaten 21 mal = 31,3% Gonokokken und von diesen hatten nur 4 klinische Erscheinungen, ebenso bei 353 Urethralabstrichen 112 mal = 31,7% Gonokokken. Davon waren 91 ohne Ausfluß und bei 61 von diesen fehlte überhaupt jeglicher klinische Befund.

Immerhin wird jeder bei einem größeren besonders auch weiblichen Patientenmaterial über zahlreiche derartige Fälle verfügen. Eine ganze Reihe recht interessanter derartiger Beobachtungen ist in der Literatur niedergelegt. Von Jullien[2]), Hammer[3]) und Welander[4]) sind Fälle beschrieben worden, in denen die anscheinend bei der Frau saprophytär vorhanden gewesenen Gonokokken bei Männern Gonorrhöe hervorgerufen haben. Prochownik[5]) ist der Anschauung, der wir uns auch anschließen möchten, daß länger, als man allgemein annehmen sollte, die Gonokokken ohne subjektive und objektive Erscheinungen hervorzurufen, auf den Schleimhäuten und in den oberflächlichen Schichten der weiblichen Genitalorgane leben können, und daß diese unbewußte Latenz unter Umständen bis zur eventuellen Heilung dauern könne. Einen besonders instruktiven Fall, der deshalb näher angeführt sei, erwähnt Bucura[6]). Er beobachtete mehrere Monate hindurch eine Frau, in deren Genitale durch ihren tripperkranken Mann regelmäßig Gonokokken abgelagert wurden, die stets nach 1—3 Tagen ohne irgendwelche Erkrankungssymptome zu machen, verschwanden, durch die aber ein dritter ohne weiteres hätte infiziert werden können. Es müssen demnach doch wohl mehrere Momente zusammenfallen, die den einen zum Bacillenträger machen, dagegen bei den anderen eine floride Gonorrhöe hervorrufen. Neben der Virulenz und Menge der abgelagerten Bakterien muß doch wohl entschieden der Nährboden, auf den dieselben geraten, von entscheidender Bedeutung sein. Hierher gehören ferner auch die Befunde von Rectalgonorrhöe im Rectum bei Kindern mit Vulvovaginitis gonorrhoica, die klinisch vielfach ohne Erscheinungen von Rectalgonorrhöe sind.

Von Beobachtungen verlängerter Inkubationsdauer beim Manne seien

---

[1]) Laser, Dtsch. med. Wochenschr. **37**. 1893.

[2]) bis [4]) Zit. nach Jadassohn, Handb. d. Geschlechtskrankh. 1910.

[5]) Prochownik, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **50**, 1919.

[6]) Bucura. Wien. klin. Wochenschr. 1919, S. 450.

neben Lanz[1]), Dreyer[2]) und Morel-Lavallée[3]), Selenew[4]), Joseph[5]) und Pernet[6]) erwähnt, wovon besonders letzterer die interessante Beobachtung machte, daß bei einem Patienten der Tripper 20 Tage Inkubationsdauer brauchte, bei dem 3 Jahre vorher eine Inkubation ebenfalls 20 Tage gedauert hatte. Es müssen also in solchen Fällen doch lokale Immunitätserscheinungen und persönliche Dispositionen eine Rolle spielen, daneben wohl aber in manchen Fällen auch anatomische Verschiedenheiten, z. B. bedingt durch paraurethrale Gänge usw. In vielen derartigen Fällen dürfte eine besonders starke Anstrengung, ein Trauma oder eine andersartige Erkrankung das Gleichgewicht zwischen Bakterien und Körperwiderstand stören und den Ausbruch der Erkrankung herbeiführen.

Immerhin diese Form der Latenz dürfte wohl für die allgemeine Infektiosität nur einen kleinen Teil ausmachen, und weit wichtiger und gefährlicher ist die ruhende Infektion, die sich nach anscheinender völliger Ausheilung herausbildet, anzuschlagen. Auch hier ist es nicht leicht, einwandfreie Zahlen für die latente Gonorrhöe als ätiologischen Faktor einer Neuinfektion zu erhalten. In der Hauptsache muß man sich auf die Feststellung der Gonorrhöe in der Ehe beschränken, wo unzweifelhaft die frische Gonorrhöe der Frau in sehr vielen Fällen durch eine ruhende gonorrhoische Infektion des Mannes hervorgerufen wird. Bumm[7]), der in dieser Frage recht optimistisch ist, hält die Zahlen Noeggeraths, nach dem 90% aller tripperkranken Männer infektionstüchtig bleiben, und nach dem daraufhin 75% der sterilen Ehen (Einkinderehen 13,6%, völlige Sterilität 60,5%) durch den Mann verschuldet werden, für falsch und zu hoch gegriffen. Nach Fürbringer[8]) und Kehrer[9]) liegt bei 40—50% der sterilen Ehen das Verschulden auf seiten des Mannes, während andere Statistiker, z. B. Erb[10]) viel günstiger urteilen, der nur in 12% der sterilen Ehen den Mann verantwortlich macht. Sowohl diese letzte Zahl, wie auch die äußerst optimistische Anschauung Bumms, halten wir für recht unwahrscheinlich. Der eine von uns [Buschke[11])] hat zwar auch zu Beginn seiner Beschäftigung mit den gonorrhoischen Krankheitsprozessen die Ansicht ausgesprochen, daß der größte Teil der chronischen Urethritiden und somit der latenten Gonorrhöe keine Infektionsfähigkeit mehr

[1]) Lanz, A., Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1893, H. 3.
[2]) Dreyer, Dermatol. Zentralbl. 6, 1906.
[3]) Morel-Lavallée, Journ. des mal. cut. et syph. 1893, S. 681.
[4]) Selenew, J., Russ. Zeitschr. f. Dermatol. u. ven. Krankh. 5, 1903.
[5]) Joseph, M., Dermatol. Zeitschr. 11, 1904
[6]) Pernet, G., Dermatol. Zeitschr. 11, 1904.
[7]) Bumm, Veits Handb. d. Gynäkol. 2, 1907.
[8]) Fürbringer, zit. nach Hofmeier, s. diesen.
[9]) Kehrer, Zeitschr. f. klin. u. exper. Geburtsh. u. Gynäkol., 1887, H. 3.
[10]) Erb, Münchn. med. Wochenschr. 48 1906.
[11]) Buschke, Dtsch. Klinik 1900.



bedinge, eine lange Praxiserfahrung aber, vor allem die Beobachtung in der Privatpraxis, läßt einen doch recht pessimistisch urteilen und die höheren Prozentzahlen, nach denen der latent-kranke Mann oft die Frau infiziere, für viel wahrscheinlicher erachten. Dies möchten wir unbedingt betonen, wenn uns auch zur Zeit keine genauen Zahlen über die Häufigkeit zur Verfügung stehen. Wir können uns keineswegs dem Standpunkte Neissers[1]) anschließen, der unbedingt alle Fälle, in denen bei wiederholter Untersuchung keine Gonokokken gefunden werden, als sicher geheilt auffaßt, ein Standpunkt, den auch Bumm mit ihm teilt. Wir halten sowohl für den Mann, wie auch die Frau, den negativen bakteriologischen Befund keineswegs für beweisend, vielleicht für ebensowenig wie bei der latenten Lues die negative WaR. Wir teilen darin mit den Anschauungen der Gynäkologen wie Hofmeier[2]), Döderlein[3]), Winter[4]), Asch und anderen die Meinung, daß der Gonokokkennachweis leicht zu erbringen ist, wo er nach dem klinischen Bilde selbstverständlich zu erwarten ist, daß er versagt, wo er wichtig ist.

Die pathologisch-anatomische Grundlage für die latente Gonorrhöe müssen wir in dem durch die chronische Infektion der Harnröhre veränderten Bau der drüsigen Anhangsgebilde suchen, vor allem aber sowohl beim Mann wie auch der Frau in den Adnexen, in Tuben und Uterus einerseits, Prostata, Samenblasen und wohl auch Nebenhoden andererseits. Sie stellen die Depots dar, von denen aus ab und zu über die Genitalorgane infektionstüchtiges Material geschwemmt wird, das zu den sich immer wiederholenden Rezidiven führt, und die andererseits im Körper auf dem Wege über Blut- und Lymphbahnen zu allgemeinen und lokalisierten gonorrhoischen Prozessen führen. Während wir durch die Untersuchungen von Bumm, Jadassohn[5]), Dinkler[6]), Wertheim[7]), Menge[8]), Touton[9]) u. a. über die akuten Veränderungen der Urethra, der Bartholinischen Drüse, allenfalls der Cervix recht gut unterrichtet sind, stehen uns über Uterus und Tuben, vor allem aber über die Prostata und die Samenblasen recht wenig Untersuchungen

[1]) Neisser, Vers. dtsch. Naturf. u. Ärzte 1885. Bresl. ärztl. Zeitschr. 1886, Münch. med. Wochenschr. 1899.

[2]) Hofmeier, M., Frauenkrankheiten. Leipzig 1913.

[3]) Döderlein in Lehrb. d. Gynäkol. v. Küstner, V. Auflage.

[4]) Winter, Dagniostik d. Frauenkrankh., III. Auflage, S. 501.

[5]) Jadassohn, Arch. f. Dermatol. u. Syph. 43. 1898: Dtsch. med. Wochenschr. 1890, Nr 25/26; Handb. d. Geschlechtskrankh. 1, 1910.

[6]) Dinkler, Graefes Arch. f. Ophthalmol., 34.

[7]) Wertheim, Wien. med. Wochenschr. 25, 1890. Arch. f. Gynäkol. 1892, H. 1; Prag. med. Wochenschr. 1891; Zentralbl. f. Gynäkol. 16; Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Gynäkol. 1895.

[8]) Menge, Handb. d. Geschlechtskrankh. 1910; Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 21, H. 1.

[9]) Touton, Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1893.

zur Verfügung, die sich an die Namen von Wertheim, Jadassohn, Finger[1]), Arthur Lewin[2]), Picker und Balog knüpfen. Es sei hier nur in groben Zügen das Wichtigste der pathologischen Veränderungen hervorgehoben. Für die Beurteilung der latenten Infektion kommt ja weniger die Infektion und Veränderung der Oberflächenschleimhaut der Organe mit ihren charakteristischen und eigenartigen metaplastischen Epithelinseln in Betracht, als vielmehr die Veränderungen der Drüsenausführungsgänge und Drüsenschläuche, an denen sich nach Wertheim, Bumm, Jadassohn u. a. bei der chronischen Gonorrhöe die Gonokokkeninvasion angeblich nur auf einzelne kleine Mucosaabschnitte an der Mündung der Ausführungsgänge beschränkt, während ein weiteres Eindringen in die Drüsenlumina unterbleiben soll. Nach den Untersuchungen Wertheims sollen ebenso wie an der Tube auch am Uterus die Gonokokken in die Tiefe der Bindegewebs- und Muskelschichten eindringen und zu entzündlichen Zellproliferationen und Schwielenbildungen Anlaß geben. Eigenartigerweise kommt es bei den gonorrhoischen Bindegewebsinvasionen in den seltensten Fällen zu einer Vereiterung, eine auffallende Eigenschaft der Tätigkeit des Gonokokkus, durch die er sich auch wieder von anderen Bakterien unterscheidet. Durch den chronischen Entzündungsprozeß kommt es in den drüsigen Gebilden des Uterus, vor allem auch in den zottenreichen Tuben zu Sack- und Kammerbildungen, die zu Veränderungen führen, wie sie Jadassohn als „Pseudoabscesse" beschrieben hat. Ähnlich verlaufen nach den Beschreibungen Fingers die Prozesse bei den chronischen Affektionen der männlichen Gonorrhöe an den Drüsen der Harnröhre, an der Prostata und den Ductus ejaculatorii und nach den Arbeiten von Baermann[3]), Wolf[4]) u. a. an den Nebenhoden.

Immer wieder dasselbe Bild: Ein desquamativer Prozeß an den Drüsenschläuchen, subepitheliale Bindegewebsproliferation, Verschluß des Ausführungsganges und Bildung der Pseudoabscesse. Es wäre ein müßiger Streit, jetzt schon bei der verhältnismäßig geringen Zahl der untersuchten Fälle zu entscheiden, ob in diesen Abscessen, ebenso wie in dem Inhalt der abgeschlossenen Tubensäcke Gonokokken vorkommen oder nicht, da dieses zum Teil bestritten wird und von verschiedener Seite die Behauptung aufgestellt ist, daß in abgeschlossenen Organen die Lebensdauer der Gonokokken eine recht kurze ist, so von Finger für die Prostata, von Möller[5]) für die Samenblasen und von Bumm, Menge u. a. für die Pyosalpinx, während gerade bei letzterer von

[1]) Finger, Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1891 u. 1893; Intern. Zentralbl. f. Phys. u. Pathol. d. Harn- und Sexualorg. 4, 1893.

[2]) Lewin, Naturf.-Vers. in Kassel 1904; Lewin u. Bohm, Ztschr. f. Urol. 1909.

[3]) Baermann, Arch. f. Dermatol. u. Syph. 77, 1905.

[4]) Wolf, J., Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 228, 1920.

[5]) Möller, Arch. f. Dermatol. 1904.

mehreren Untersuchern, z. B. Orthmann[1]), Gonokokken gefunden worden sind. Wir selbst sind damit beschäftigt, vom Sektionsmaterial ausgedehnte Untersuchungen zu machen, deren Resultate wir später mitteilen werden. Immerhin müssen wir aber annehmen, daß wir wahrscheinlich gerade in diesen Pseudoabscessen vorwiegend die Gonokokkendepots sitzen haben, und daß diese von hier aus die abführenden Organe befallen, ebenso bei der Kohabitation übertragen werden können, und daß sie aus den Drüsenhöhlen in das Bindegewebe mit seinen Lymphspalten eindringen können, von wo aus sie weiter in den Körper verschleppt werden. Wir möchten nur immer wieder und wieder betonen, daß die Beständigkeit des Gonokokkus im Organismus von den meisten wohl unterschätzt wird und damit auch die Schwierigkeit, ihn auszurotten. Man glaubt im allgemeinen, wenn man beim Manne bei der Expression der Prostata keine Gonokokken mehr findet, daß dieses Organ geheilt ist. Unserer Ansicht nach besteht diese Anschauung meist wohl nicht zu Recht. Mit der Prostata dürfte in vielen Fällen eine gonorrhoische Affektion der Samenblasen verbunden sein, die mit ihren ausgebreiteten Schleimhautoberflächen und ihren schlechten Abflußverhältnissen, worauf besonders Picker[2]), Lewin[3]), Balog[4]) u. a. hingewiesen haben, für die Gonokokken die besten Ansiedlungsverhältnisse bieten, die wir aber zwecks Untersuchung resp. Behandlung nur schwer erreichen, und über deren Inhalt wir somit uns schwer unterrichten können. Bei der Prostata können wir zwar derb anatomische Veränderungen fühlen und, wenn auch nicht in allen Fällen, Sekret zur Untersuchung durch Expression gewinnen, wissen aber nicht, ob dieses gerade aus erkrankten Partien stammt, zumal nach der Ansicht Fingers nie die ganze Prostata, sondern nur einzelne Teile erkranken! Wir sind der Überzeugung, daß in in jedem Falle, in dem die Gonokokken den äußeren Schließmuskel überschreiten, was sicherlich auch auf einen großen Teil der Gonorrhoea anterior zutrifft, die Prostata, auch wenn wir keine Veränderungen fühlen können — und wie ausgeprägt müssen diese schon sein, ehe wir sie tasten können —, mitbefallen ist. Bei uns dreht sich somit die ganze Behandlung um die Prostata und Samenblasen. Unsere Anschauungen nähern sich sehr Waelsch[5]), der 94,18% Miterkrankungen der Prostata annimmt, und C. G. Hoffmann[6]), der 85—90% gefunden hat, ebenso

[1]) Orthmann, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1887; Berl klin. Wochenschr. 1887.

[2]) Picker, Wien. klin. Wochenschr. **13**, 1908; Topische Diagnose usw., Berlin b. O. Coblentz 1909; 17. Intern. Kongr. f. Med. in London 1913.

[3]) A. Lewin, Dermatol. Wochenschr. 1921, S. 347.

[4]) Balog, Berl. dermatol. Ges., März 1921.

[5]) Waelsch, L., Prag. med. Wochenschr. **15**, 1903.

[6]) Hoffmann, C. G., The urolog. and. cutan. Review 1914.

E. R. W. Frank[1]), der mit Neisser und Putzler einer der ersten war, der auf die enorme Häufigkeit der Prostataerkrankung hingewiesen hat, und dessen Anschauung von Denos u. Janet[2]) u. a. bestätigt wurde. Nur unsere therapeutische Hilflosigkeit, die Gonokokken aus diesen Schlupfwinkeln zu beseitigen, ist mit in der Hauptsache schuld daran, daß wir uns in dem Glauben wiegen, wir hätten die Prostataerkrankung ausgeheilt. Moro[3]), der systematisch frühere Gonorrhoiker, die wegen anderer Erkrankungen zu ihm kamen, untersuchte, fand nach einfacher Prostatamassage bei 31% seiner Patienten nach 1—42 Jahren post infectionem und bei weiteren 7% nach Instillation von Arg. nitr. und Massage bei Patienten von 9—44 Jahren post infectionem im Prostatasekret Gonokokken. In Wirklichkeit dürften diese Zahlen aber nur ungenügend den wahren pathologischen Befund wiedergeben, denn das Sekret können wir nur aus den entweder gar nicht erkrankten Drüsen oder aus denen gewinnen, bei denen schon vorher spontan oder durch die Massage der Verschluß des erkrankten Ausführungsganges eröffnet ist. Nichts aber sagt uns dieses Sekret über die sog. Pseudoabscesse, in denen, wie wir annehmen — und das gilt auch für alle anderen drüsigen Organe, insbesondere für Samenblasen und Nebenhoden, andererseits Uterus und Tuben —, die Gonokokken anaerob weiter vegetieren und wie im Reagensglas, so auch hier eine herabgesetzte Lebenstätigkeit und nur ein geringes Fortpflanzungsvermögen entwickeln, wobei sie aber völlig ihre Virulenz behalten können und dieses beweisen, sobald sie auf einen frischen geeigneten Nährboden treffen. Natürlich ist es nicht abzulehnen, daß durch die Schutzkräfte des Körpers und durch immer ungünstiger werdende Ernährungsverhältnisse in einem Teil dieser Fälle die Gonokokken schließlich doch zugrunde gehen.

Da der Gonokokkus sich ja auch anaerob von anderen Eitererregern, besonders den Staphylokokken, unterscheidet, so bedürfen wir zur Erklärung seiner Latenz außer dem Umstande des mechanischen Abschlusses von der Umgebung keiner weiteren Bedingungen, während bei der Latenz der Staphylokokken und anderer Eitererreger die mechanische Erklärung Melchiors sicher nicht ausreicht und wir wie Löser immunisatorische Vorgänge annehmen müssen. Doch müssen wir uns fragen, warum erkrankt die Harnröhre, über die von Zeit zu Zeit aus dem Gonokokkendepot der Prostata resp. der Samenblasen virulente Kokken geschwemmt werden, in dem einen Falle, dagegen in anderen nicht. Nicht eingehen wollen wir dabei, da es ja eigentlich nicht mehr recht in dieses Gebiet gehört, auf die sog. Re- und Super-

[1]) Frank, E. R. W., Med. News 1902.
[2]) Denos u. Janet s. b. 1.
[3]) Moro, G., Beitr. z. klin. Chirurg. 71. 1911.

infektionen, die von Jadassohn weitgehendst besprochen sind. Uns interessieren als die Folgeerscheinungen der Latenz die Rezidiverkrankungen resp. das plötzliche Akutwerden der schlummernden Infektion, ersteres Erkrankungen, wie sie uns in der Hauptsache bei der männlichen Gonorrhöe begegnen, während die letzteren vor allem von der latenten weiblichen Gonorrhöe ausgehen. Wie oben gesagt, erkranken nicht jedesmal, wenn infektionstüchtiges Material über die abführenden Organe gesandt wird, diese selbst, obwohl die gesunde Schleimhaut aus regeneriertem Zylinderepithel besteht. Bumm nimmt an, daß die Schleimhaut gegen den Stamm, den der Körper beherbergt, immun ist, während Jadassohn der Ansicht ist, daß nur das Organ, in dem die Gonokokken im Stadium der Latenz ruhen, refraktär gegen diesen Stamm ist. Scholtz[1]) hinwiederum spricht sich für eine relative Virulenzabschwächung aus, die sich nur auf den beherbergenden Organismus bezieht, aber wieder stärker wird, wenn die Gonokokken auf einen neuen, unberührten Nährboden kommen. Da wir in unserem bakteriologischen und von Immunitätsgedanken überschwemmten Zeitalter auch immer für jede Angelegenheit immunisatorische Kräfte verantwortlich machen müssen, werden alle einfacheren rein physikalischen Erklärungen meist übergangen. Es ist eine alte Erfahrung, daß ein Teil der frischen Gonorrhöe verhindert werden kann, wenn die Betreffenden nach der Kohabitation mit einer gonorrhöekranken Frau sofort urinieren. Wir glauben, diese rein praktische Erfahrung dürfte man auch auf die Selbstinfektion resp. Nichtinfektion einer Person aus der eigenen latenten Gonorrhöe übertragen. Aus den Urethraldrüsen resp. aus Prostata oder Samenblasen werden die Gonokokken meist in eine Leukocytenschleimflocke eingebettet in die Harnröhre exprimiert, aus der sie durch den Urinstrom hinausbefördert werden, wodurch so ein Haften an der Schleimhaut verhindert wird. Findet dagegen eine solche Flocke durch Schwellung der Schleimhaut an verletzten Stellen, an Strikturen oder einem sonstigen Hindernis, das zur Ablagerung zwingt, Widerstand und bleibt auf einer infektionsfähigen Stelle liegen, so dürfte die Berührung genügen, um eine anscheinend frische Gonorrhöe hervorzurufen. So hatten wir lange Zeit einen Kollegen beobachtet, der alle paar Wochen oder Monate nach der anscheinenden Ausheilung nach irgendwelchen Erregungen, nach Pollutionen usw. plötzlich wieder sein Rezidiv bekam, Fälle, wie sie wohl jedem aus seiner praktischen Erfahrung bekannt sind. Bei der Frau dagegen liegen die Dinge ja so, daß bei einer latenten Gonorrhöe des Uterus das Sekret zwar abfließen kann, aber über die bei der Erwachsenen kaum infektionsfähige Vagina strömt, und daß als Folgeerkrankungen der Gonorrhöe wohl in der Hauptsache ein Ascendieren

[1]) Scholtz, W., Handb. f. Geschlechtskrankh. 1, 1910.

nach Trauma, wozu man auch die Geburt zu rechnen hat, Menstruation oder nach anderen Erkrankungen in Frage kommt, ein Zeitpunkt, zu dem in einer großen Anzahl der Fälle die bisher ganz symptom- und beschwerdelos verlaufende Gonorrhöe entdeckt wird.

Eine andere Art des Aufflackerns der Gonorrhöe ist die von Organen aus, die keinen direkten Abfluß nach außen haben, resp. bei denen das Abfließen durch mechanische Hindernisse, wie Verklebung oder Verwachsung des Ausführungsganges, aufgehoben ist. Auch hier wäre es möglich, unzählige Beispiele anzuführen, doch es seien nur einige besonders charakteristische erwähnt. Wir müssen wohl annehmen, daß aus den oben geschilderten Pseudoabscessen Gonokokken ab und zu in das Bindegewebe und somit in die Lymph- und Blutbahn gelangen und im Körper kreisen, zumal ja auch v. Crippa[1]) allerdings in akuten Fällen nachgewiesen hat, daß die Gonokokken rasch das Gewebe durchwandern können und Wertheim und Kraus[2]) zahlreiche Gonokokken in allen Tubenschichten bis hinein ins parametrale Bindegewebe nachgewiesen haben. Wir müssen wohl auch annehmen, daß bei Verschluß des Fimbrienendes der Tuben durch die chronische Erkrankung die Gonokokken durch die Lymphspalten die Tuben durchwandern und dann eine circumscripte oder allgemeine Peritonitis hervorrufen. Doch nicht jeder Gonokokkenschub ins Blut ist mit klinischen Erscheinungen verbunden, da wir wohl hier im Gegensatz zu den Verhältnissen auf den abführenden Oberflächenschleimhäuten, wo wir mit rein mechanisch Erklärungen auskamen, Immunitätsverhältnisse annehmen müssen, die einen Gleichgewichtszustand zwischen Organismus und Gonokokken bedingen. Wird dieser Zustand gestört oder gelangen die Gonokokken an eine, durch irgendein Trauma oder eine sonstige Schädigung zu einem Locus minoris resistentiae gemachte Stelle, so sind sie imstande, hier einen lokalen Prozeß zu entwickeln. Sehr charakteristisch ist ein kürzlich in unsere Behandlung gekommener Fall: Ein Mann, der vor 7 Jahren eine Gonorrhöe mit Prostatitis gehabt hatte, bekommt im Anschluß an eine Erkältung einen Kniegelenkserguß, in dessen Punktat mehrfach Gonokokken durch Kultur nachgewiesen wurden. Urethralausfluß trotz genauester Untersuchung nicht vorhanden, wiederholte Prostatauntersuchung negativ, auch bei Kulturverfahren. 2 Tage nach einem erneuten Fieberanstieg in der 7. Woche des Krankenhausaufenthaltes, während dessen er dauernd zu Bett lag, Ausfluß aus der Harnröhre mit massenhaften Gonokokken im Präparat. Ein ähnlicher Fall: Bei einem jungen Mädchen, die niemals von ihrer Gonorrhöe etwas gewußt hat, stellt sich plötzlich ein Kniegelenkserguß ein. Urethral- und Cervicalabstriche wiederholt negativ,

[1]) v. Crippa, Wien. med. Presse **35/36**, 1893 u. **26/29**, 1894.
[2]) Kraus, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **16**, S. 192.



nicht einmal Leukocyten. Nach $^1/_2$ ccm Injektion von steriler Milch intracutan als Provokation stellt sich aus Cervix und Urethra reichlicher Ausfluß ein, in dem durch Gramfärbung massenhaft intracelluläre Gonokokken nachgewiesen werden können. Es kann, wie auch Wolbast[1]) betont, der Urin jahrelang klar sein, es brauchen nie Symptome aufzutreten, bis eines Tages das Rezidiv da ist, oder die schlummernde Infektion erwacht. Plötzliches Auftreten gonorrhoischer Rezidive aus dem latenten Gonokokkendepot in den Urethraldrüsen oder Adnexen sind wiederholt beschrieben worden u. a. von Zigler[2]), Goll[3]), Bujwid[4]), Hochmann[5]), und Strong[6]). Die letzteren berichten bei latenten Gonorrhoikern über muskuläre, resp. periartikuläre Abscesse, aus denen Reinkulturen von Gonokokken nachgewiesen werden konnten. Grixoni[7]) teilt einen Fall mit einer Art unregelmäßigen Fiebers, Kräfteabnahme, Anämie usw. mit, bei dem am Nebenhoden plötzlich sich Lokalisationen zeigten, und aus dem Blut Gonokokken gezüchtet werden konnten. Nicht uninteressant dürfte eine Mitteilung von Murray[8]) sein. Die Frau eines Mannes, der vor 8 Jahren eine Gonorrhöe durchgemacht hatte, ist anscheinend dauernd gesund. Sie hat zwei gesunde Kinder zur Welt gebracht, während das dritte Kind 3 Tage nach der Geburt mit einer Ophthalmie erkrankt. Bei der Frau sind auch weiterhin keine klinischen Symptome aufgetreten.

Diese wenigen Beispiele mögen zur Illustration unserer Behauptungen genügen, daß wir bei sehr vielen Gonorrhöen mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß sie in das Stadium der Latenz übergehen. Eine sichere Methode, durch unsere Untersuchungen latente Herde vor allem in den Adnexen nachzuweisen, haben wir bisher nicht.

Es ist daher doch wohl nicht ganz zutreffend, wenn Bumm im Veitschen Handbuch sagt: „Der von Noeggerath angenommene ‚geheimnisvolle‘ ‚latente‘ Tripper besteht unseren heutigen Untersuchungsmethoden gegenüber nicht mehr zu Recht oder vielmehr er besteht nur für die, welche nicht mit den neueren Hilfsmitteln untersuchen können oder wollen.“ Vorläufig besteht bei einem großen Prozentsatz aller, die einmal im Leben eine Gonorrhöe durchgemacht haben, besonders wenn Komplikationen der Anhangsgebilde diagnostiziert wurden, vielfach wohl auch bei mangelnden klinischen Erschei-

[1]) Wolbast, A. L., New York med. Journ. 1909.
[2]) Zigler, New York med. Journ. 1915.
[3]) Goll, Intern. Zentralbl. f. d. Pathol. u. Phys. d. ges. Harn- u. Sexualorg. **3**, 3.
[4]) Bujwid, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **14/15**, 1895.
[5]) Hochmann, Dtsch. med. Wochenschr. **51**, 1895.
[6]) Strong, Journ. of the Amer. med. assoc. 1904.
[7]) Grixoni, Giorn. med. del R. Esecrito 1905.
[8]) Murray, R. M., Brit. med. Journ. 1898.



nungen eine gonorrhoische Latenz, deren Herde uns vielfach unzugänglich sind und die wir nicht diagnostizieren können. Ebenso ist es meist schwierig, evtl. unmöglich, die Organe, in denen sich die Gonokokken festgesetzt haben, irgendwie mit unseren bisherigen Hilfsmitteln therapeutisch zu erfassen, abgesehen vielleicht von den latenten Herden in den Drüsen der weiblichen und männlichen Harnröhre.

Resümieren wir kurz alles Gesagte, so haben wir folgende Tatsachen:

1. Neben dem nur ein kurzlebiges Wachstum der Gonokokken bedingenden Plattenverfahren haben wir in den flüssigen, anaeroben Serumkulturen eine Methode, die Gonokokken monatelang lebend und virulent zu erhalten bei nur schwacher Vermehrung, dagegen bei gesteigerter Resistenz gegen äußere Schädigungen.

2. Diese anaeroben Gonokokken sind für Versuchstiere toxisch.

3. Eine Nachprüfung der Davidsohnschen Versuche, mit Gonokokken Amyloid zu erzeugen, hat ergeben, daß es nur in wenigen Fällen gelingt und daß wir nicht imstande sind, von irgendeiner Gesetzmäßigkeit zu sprechen, des weiteren, daß sich die Gonokokken auch hierbei, wie überhaupt in ihren Lebensvorgängen, recht beträchtlich von anderen Mikrokokken, insbesondere Staphylokokken, unterscheiden.

4. Auch im menschlichen Körper können die Gonokokken noch lange wahrscheinlich anaerob leben, wobei sie klinisch das Stadium der Latenz zeigen, d. h. ein Stadium ohne immer nachweisbare Entzündungs- und Krankheitserscheinungen, während die Gonokokken unter anaeroben Bedingungen in einem Organ abgeschlossen bei herabgesetzten Vermehrungsverhältnissen, aber erhaltener Virulenz, weiterleben. Beim Manne, ebenso bei der Frau, finden sich die anaeroben Herde wahrscheinlich zum großen Teil in den sog. Pseudoabscessen der Urethraldrüsen oder in den Adnexen unter ähnlichen anaeroben Lebensbedingungen wie in den anaeroben Kulturen, wenn auch die Möglichkeit besteht, daß ein großer Teil durch die Gewebsreaktion und durch schlechter werdende Ernährungsverhältnisse zugrunde geht. Die latenten Herde sind nur in den seltensten Fällen diagnostizierbar und mit unseren heutigen Behandlungsmethoden angreifbar.

5. Die Latenz der Gonorrhöe ist wohl bedeutend häufiger, als allgemein angenommen wird. Es ist daher angebracht, mehr dem Pessimismus Noeggeraths als dem Optimismus Bumms zuzuneigen, wenngleich wir ersteren auch nicht völlig akzeptieren.

6. Wir glauben, daß durch die Einführung des auf Kulturexperimenten begründeten Gedankens der Gonokokkenanaerobiose uns für die weitere Erforschung der Gonorrhöe und vielleicht auch ihrer Behandlung neue Aussichten eröffnet werden.



Diskussion.

Herr **Touton**-Wiesbaden. Das trübe Bild, was uns Buschke betreffs der Ausheilung des gonorrhoischen Prozesses entwarf, gründet sich hauptsächlich auf die fast unbegrenzte Lebens- und Vermehrungsfähigkeit der Gonokokken unter Luftabschluß, also in anaeroben Kulturen. Daß dies aber im lebenden Körper anders ist, lehren manche Beobachtungen. Den Gynäkologen war das spontane Zugrundegehen der Gonokokken in den alten Eitersäcken der Pyosalpinx lange bekannt. Ich habe in den Pseudoabscessen der Prostata ähnliche Beobachtungen gemacht. Bei der Untersuchung gerät der tastende Finger öfter auf diese kleinen, erbsengroßen bis etwas größeren elastischen Vorsprünge, die oft einem gar nicht allzu starken Drucke weichen und einige Tropfen Eiter am Orificium austreten lassen. Die geringe Größe widerspricht einem allzu langen Bestande. In diesem Eiter finden sich die schon vom Pyosalpinx her bekannten großen vakuolisierten Zellen — man könnte sie auch fast Schaumzellen nennen —, in denen das färbbare Protoplasma nur auf schmale Streifen reduziert ist, in den Vakuolen spärliche Reste von Gonokokken, teils aufgebläht, oft im Zerfall, immer nur noch schwach gefärbt, Trümmer, Degenerationsformen, wie man sie nennen will, scheinbar an Nahrungsmangel, vielleicht in ihren auf dem Antigenwege selbst veranlaßten Antitoxinen zugrunde gegangen. Komprimierte Kernreste daneben in der Zelle. Keine gonokokkenhaltigen Leukocyten, keine freien Gonokokken. Diese Befunde sprechen für einen spontanen Gonokokkentod in eiterhaltigen, luftabgeschlossenen Körperhohlräumen, und zwar von nicht allzu hohem Alter. Vielleicht kann doch dieser Vorgang neben der zweifellosen gonokokkentötenden Wirkung der Silbersalze und Silbereiweißpräparate und der Möglichkeit der Provokation aus Verstecken die Prognose der Heilung der Gonorrhöe in günstigerem Lichte erscheinen lassen, als Buschke sie darstellte.

Herr **Blaschko**-Berlin kann den Pessimismus Buschkes zum mindesten für die männliche Gonorrhöe nicht teilen. Wären die Aussichten der Heilung so ungünstige, so müßte die Gonorrhöe noch viel verbreiteter sein, als sie es heute ist; es würden alle Männer dauernd tripperkrank sein. In unsern Großstädten infizieren sich die Männer durchschnittlich mehr als einmal im Laufe ihres Lebens; wäre die definitive Ausheilung so selten, so würden sie sämtliche Frauen infizieren, wodurch dann auch wieder die männliche Gonorrhöe noch häufiger würde. — Wir erleben es aber Tausende von Malen, daß unsere Gonorrhoiker später wieder verkehren und weder ihre Geliebten noch ihre Frauen anstecken; viele Männer infizieren sich 3-, 4 mal und noch häufiger, während sie zwischendurch völlig gesund sind und niemanden infizieren. Im Einzelfall ist die Entscheidung, ob ein Tripper definitiv geheilt ist, sicher nicht leicht; für die Gesamtheit der männlichen Gonorrhöen kann man sagen, daß die Mehrzahl früher oder später völlig geheilt wird.

Herr **Balog**-Budapest. Jede Arbeit aus dem Gebiete der Gonorrhöe soll, wegen der brennenden Wichtigkeit dieser Frage, mit größter Freude begrüßt werden.

Die Vortr. scheinen Pickers „Bakteriologische und klinische Studien über den Gonokokkus" nicht zu kennen. Picker hat in diesen Arbeiten (im Jahre 1905 bis 1911) das Verhalten der Gonokokken, insbesonders, daß sie jahrelang im Organismus, ohne Symptome zu verursachen, sich aufhalten können, festgestellt. Die pessimistische Auffassung der Vortr. bezüglich Diagnostizierbarkeit und Heilbarkeit der chron. Gonorrhöe ist ein trauriger und sehr verbreiteter Irrtum.

Es gibt keine „Schlupfwinkel", „tiefe Lokalisation" usw., — und es gibt keine unheilbaren Fälle von Gonorrhöe beim Manne.



Die Gonorrhöe ist eine Drüsenerkrankung, die Gonokokken sind in den Drüsen der Harnröhre und in den drüsigen Adnexen des Genitaltraktus retiniert, und in diesen Drüsen können unter Nachlassen der lokalen Reaktion ganz latente Retentionsherde entstehen.

Wenn man solche Fälle mit verschiedensten Lösungen, Instillationen nach Guyon, Netrmann usw. behandelt, wird man negative Resultate bekommen. Ich zeige, um die Sache begreiflich zu machen, ein paar Röntgenogramme von Samenblasen und Ampullen, in deren Divertikel und Nebengänge sicher keine antiseptische Lösung einzudringen vermag (wie das mir auch an Leichen nicht gelungen ist), dagegen machen diese Manipulationen durch ihre bactericide Wirkung und Verschluß der Ausführungsgänge den Nachweis von Bakterien unmöglich. Bei solcher Behandlung verstehe ich den Pessimismus und die Machtlosigkeit der Vortr. und des Herrn Müller.

In meinem heutigen Vortrage werde ich nachweisen, daß der Pessimismus in der Gonorrhöetherapie größtenteils auf ungenügenden anatomischen pathologischen und bakteriologischen Kenntnissen, auf der bisherigen falschen Beurteilung des Krankheitsprozesses und empirischen, irrtümlichen Therapie beruht.

Alle Retentionsherde der chron. Gonorrhöe sind nach der topischen Diagnose Pickers mit absoluter Sicherheit nachweisbar und — wenn diagnostiziert — auch heilbar.

Herr **Buschke**-Berlin: **Schlußwort.**

Was zunächst die Einwände von Herrn Blaschko betrifft, so glaube ich allerdings, daß ein viel größerer Prozentsatz, als er annimmt, von Eheinfektionen auf chronischer Gonorrhöe des Mannes beruht, das zeigt besonders die Privatpraxis. Daß die akute Gonorrhöe des Mannes bei der heutigen Demoralisierung besonders auch eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt, will ich natürlich nicht bestreiten.

Herrn Gennerich möchte ich erwidern, daß ich eben bezweifle, ob der Nachweis der Heilung der Gonorrhöe mit unseren heutigen Methoden für die Mehrzahl der Fälle beweisend ist. Dagegen sprechen eben doch die zahlreichen Fälle von Infektion durch scheinbar geheilte Gonorrhöe des Mannes in der Ehe. Auch ist nicht einzusehen, warum Herr Gennerich für die Frau zwar die schlechte Prognose der Gonorrhöe zugibt, für den Mann, der in seinen Adnexen auch genügend Schlupfwinkel für die anaerobe Latenz der Gonokokken hat, nicht.

Herrn Touton erwidere ich, daß mir die Schaumzellen wohl bekannt sind. Welche Beziehung dieselben zu den Gonokokken haben, ist aber bisher nicht erwiesen. Daß Gonokokken auch in der Prostata zugrunde gehen und dann auch hier Heilung eintreten kann, evtl. durch Gewebsreaktion, haben wir nicht bestritten.

Herrn Müller weise ich darauf hin, daß ich in meiner gestrigen Diskussionsbemerkung keineswegs der parenteralen Therapie jeden Nutzen abgestritten habe; ich habe vor den Übertreibungen und bisher nicht begründeten Optimismus gewarnt, was wohl angebracht war, da Herr Müller sogar zur Behandlung der Lues die Milchtherapie mit



empfahl, wofür keine Grundlage vorhanden war. Bezüglich der Gonorrhöe haben wir durch einzelne Beobachtungen auf die eventuell diagnostische Bedeutung der intracutanen Milchapplikation zur Gonokokkenprovokation hingewiesen. Es handelt sich also hier nicht um eine therapeutische Leistung der Milchapplikation, die übrigens erst durch weitere Beobachtungen völlig zu verifizieren ist. Es kann sich auch um einen Zufall handeln.

Herrn Salomon möchte ich erwidern, daß es sich zunächst bei unseren Untersuchungen um rein wissenschaftliche Fragen handelt. Welche Bedeutung dieselben für die Praxis erlangen werden, muß erst durch weitere Beobachtungen und Untersuchungen festgestellt werden. Zunächst behandle und untersuche ich meine Patienten sorgfältig wie Herr Salomon. Bezüglich der Ehe verschweige ich Ihnen allerdings nicht, daß — wofern noch die geringste Veränderung im Urogenitaltraktus, auch eine Flocke sich findet — dann ein gewisses Risiko der Infektiosität bestehen bleibt, zu dessen Feststellung oder Negierung wir bisher keine Methode besitzen.

Ich glaube jedenfalls, daß durch Weiterverfolgung des Gedankens der Gonokokkenanaerobiose für die stagnierende Gonorrhöeforschung ein neuer Anstoß und eine neue Richtung gegeben ist.

Herr **Touton**-Wiesbaden (zur faktischen Berichtigung): Es handelt sich nicht um Epithelzellen, sondern um Leukocyten bei den von mir herangezogenen vakuolisierten Zellen. Auch handelt es sich nicht um eine fettige oder lipoide Degeneration, sondern um eine Art Ausfressens des Protoplasmas durch die eingeschlossenen Mikroben, die aus Mangel an neuer Nahrungszufuhr zu den Zellen schließlich absterben, unter Mithilfe ihrer Antitoxine.

---

21. Fräulein **Fuchs**-Breslau: **Ulcera gonorrhoica.**

Eine häufige Komplikation der Gonorrhöe bildet die Infektion der den Genitalien zugehörigen Drüsen (z. B. Bartholinischen Drüsen), die oft zu einem Pseudoabsceß führen kann. Gonorrhoische Abscesse können aber auch unabhängig von der Infektion einer Drüse entstehen, ja es kann auch auf metastatischem Wege sogar zu gonorrhoischen, phlegmonösen Prozessen kommen. Im Anschluß an den Durchbruch solcher tiefer liegender gonorrhoischer Prozesse sind von verschiedener Seite, so von Wischer, Geschwürsbildungen beobachtet, die nach der mikroskopischen und kulturellen Untersuchung des Geschwürssekretes und dem Nachweis der Gonokokken im Gewebe als Ulcera gonorrhoica betrachtet werden müssen. In einigen Fällen scheinen diese Ulcera die Tendenz des serpiginösen Fortschreitens zu haben, und es kommt dann zu den von Thalmann zuerst beschriebenen „Ulcera gonorrhoica serpiginosa“, wie sie später auch in einem Falle von Josef Sanders aus der Bonner Klinik mitgeteilt wurden. Außer diesen eigentlichen



Ulcera gonorrhoica serpiginosa, die sich nach den in der Literatur beschriebenen Fällen anscheinend immer an den Durchbruch eines tiefer liegenden Prozesses anschließen und einen schweren Verlauf zu nehmen scheinen, gibt es aber auch gonorrhoische Ulcera, die augenscheinlich primär entstehen, d. h. ohne nachweisbaren Zusammenhang mit einem tiefer liegenden Prozeß. Salomon beschrieb als erster im Jahre 1903 ein solches Ulcus gonorrhoicum, in dessen Geschwürssekret er mikroskopisch und kulturell Gonokokken nachwies, die er auch im Schnittpräparat im Gewebe fand. Weitere Publikationen liegen von Metschersky, Xylander, Almkvist und wieder Salomon vor.

Nach dem außerordentlich spärlichen, in der Literatur vorliegenden Material sollte man annehmen, daß Ulcera gonorrhoica ohne nachweisbare vorherige Absceßbildung eine große Seltenheit sind. Das ist aber augenscheinlich nicht der Fall, denn vom Herbst 1919 bis jetzt beobachteten wir bei 5 Patientinnen mit Urethral- und Cervixgonorrhöe Geschwürsbildungen an den Genitalien, die sich bei genauer Untersuchung als durch Gonokokken verursacht herausstellten. Mikroskopisch und kulturell fanden sich Gonokokken im Wundsekret, und in allen Fällen gelang es uns, diese auch im Schnittpräparat im Gewebe festzustellen. Es handelte sich um Ulcera, die in der Mehrzahl der Fälle an den kleinen Labien, in einem Falle auf einem großen Labium lokalisiert waren. Sie zeichneten sich aus durch einen flachen, wenig belegten Geschwürsgrund, der auffallend leicht blutete. Der Geschwürsrand war kaum induriert und selten unterminiert. Wie sich die verschiedenen Ulcera in ihrem klinischen Bilde glichen, so zeigten sie auch histologisch eine große Ähnlichkeit. In allen Fällen verdünnte sich das Epithel nach dem Ulcus hin. Die Entzündung reichte nicht weit in die Umgebung und Tiefe. Im Bindegewebe waren Blut- und Lymphgefäße erweitert, die fixen Bindegewebszellen auffallend vermehrt. Dazwischen fanden sich Leukocyten und Plasmazellen, letztere aber durchaus nicht so zahlreich und massig wie in den Ulcera mollia. Die Gonokokken fanden sich teilweise intracellulär gelagert, am häufigsten an den Stellen, wo das Epithel in die Geschwürsfläche überging.

In einem weiteren Falle fanden wir bei einer an Urethral- und Cervixgonorrhöe leidenden Patientin am äußeren Muttermund ein Ulcus, das sich in seinem klinischen Bilde von den so häufigen gonorrhoischen Erosionen wesentlich unterschied. Sein Rand war gezackt, wie angenagt und deutlich unterminiert. Auch bei diesem Ulcus gelang es uns, im Schnittpräparat Gonokokken im Gewebe festzustellen.

Außer diesen diagnostisch auch durch den Nachweis der Gonokokken im Gewebe gesicherten Ulcera gonorrhoica beobachteten wir bei 2 weiteren Patientinnen Geschwürsbildungen an den Genitalien, die klinisch

das Aussehen der Ulcera gonorrhoica zeigten, bei denen uns auch mikroskopisch und kulturell der Nachweis der Gonokokken gelang. Im Schnittpräparat fanden wir in diesen beiden Fällen aber keine einwandfreien Gonokokken im Gewebe. Trotzdem möchten wir glauben, daß es sich auch hier um gonorrhoische Geschwürsbildungen handelte. Eine unserer Patientinnen, die Ulcera am linken großen und rechten kleinen Labium hatte, bei denen uns auch der Nachweis der Gonokokken im Gewebe gelungen war, zeigte außerdem auf der Innenseite des rechten Oberschenkels drei kleine Ulcera, deren Grund wenig belegt und deren Rand nicht unterminiert war. Mikroskopisch und kulturell fanden wir im Wundsekret auch dieser Ulcera Gonokokken, doch mißlang uns ihr Nachweis im Gewebe.

Therapeutisch waren die von uns beobachteten Ulcera gonorrhoica im Gegenteil zu den von Thalmann und Sanders beschriebenen durch spezifische Behandlung leicht zu beeinflussen. Unter 10 proz. Argentum-nitricum-Pinselung heilten sie in 14 Tagen bis 3 Wochen unter Zurücklassung einer ganz oberflächlichen, glatten Narbe ab.

Nach unseren Befunden möchten wir annehmen, daß analog dem Ulcus molle und dem Ulcus molle serpiginosum die von uns jetzt so häufig beobachteten oberflächlichen Ulcera gonorrhoica die gewöhnliche Form gonorrhoischer Geschwürsbildungen sind, im Gegensatz zu den sehr seltenen Ulcera gonorrhoica serpiginosa.

Warum es in den einzelnen Fällen zu serpiginösen, schwer verlaufenden Ulcera kommt, in anderen Fällen aber bei oberflächlicherer Geschwürsbildung bleibt, ist schwer zu sagen. Es kann die Hartnäckigkeit der Ulcera gonorrhoica serpiginosa mit dem tieferen Sitz des gonorrhoischen Prozesses zusammenhängen, wie ja auch das Ulcus molle serpiginosum meist im Anschluß an Bubonen entsteht. Weiter mag eine besondere Disposition der betreffenden Individuen die Ursache zu dem schwereren Verlauf der Erkrankung bilden, oder aber, es sind besonders pathogene Gonokokkenstämme, die das serpiginöse Fortschreiten dieser Ulcera bedingen. Fragen wir uns, wie es kommt, daß wir in den letzten $1^1/_2$ Jahren im Vergleich zu der Zahl der in der Literatur beschriebenen Fälle so auffallend häufig die Diagnose Ulcus gonorrhoicum stellen konnten, so wäre es möglich, daß es sich auch in unseren Fällen um Gonokokkenstämme handelt, die eine besondere Pathogenität aufweisen. Untersuchungen in dieser Richtung, wie sie Joetten mitgeteilt hat, werden in unserer Klinik vorgenommen werden. Allerdings möchten wir am ehesten glauben, daß die ulcerösen gonorrhoischen Prozesse nicht gar so selten sind, wie gemeinhin angenommen wird, daß sie aber öfters als Ulcera mollia angesehen werden, auch wenn der Nachweis der Ducreybacillen nicht erbracht werden kann. Darum möchte ich zum Schlusse noch einmal diejenigen Merk-



male der Ulcera gonorrhoica zusammenfassen, die uns als charakteristisch erscheinen und die auch bei den in der Literatur beschriebenen Fällen besonders auffallen. Es handelt sich um oberflächliche Ulcera, deren Grund außerordentlich leicht blutet und deren Rand im Gegensatz zum Ulcus molle so gut wie nie unterminiert ist. Eine Ausnahme hiervon bildete nur das Ulcus an der Portio. Der mikroskopische Nachweis der Gonokokken im Wundsekret gelingt leicht, schwerer im Schnittpräparat. Wir sind uns wohl bewußt, daß bei dem immerhin beschränkten Material unserer Klinik das klinische Bild des Ulcus gonorrhoicum damit nicht erschöpft zu sein braucht. Es wäre deshalb wünschenswert, bei ulcerösen Prozessen, besonders an den Genitalien tripperkranker Patienten, in denen der Nachweis von Spirochäten und Ducreybacillen nicht erbracht werden kann, aufmerksam nach Gonokokken zu fahnden. Vielleicht werden auf diese Weise öfters als bisher gonorrhoische Ulcera diagnostiziert werden.

Literatur.

Metschersky, Ref. Monatshefte f. prakt. Dermatologie. — Salomon, Münch. med. Wochenschr 1903, Nr. 9; Med. Klinik 1920, Nr. 15. — Sanders, Diss. Bonn. 31. Okt. 1919. — Thalmann, Arch. f. Dermatol. u. Syph. 2. — Xylander, Dermatol. Wochenschr. 1909, Nr. 37. — Almkvist, Arch. f. Dermatol. u. Syph. 19, 1899.

Diskussion.

Herr **Stümpke**-Hannover. Vortr. hat sowohl in seiner Assistentenzeit in Kiel (Klingmüller) wie später in Hannover sowohl Ulcera wie gonorrhoische Granulationsgeschwülste beobachtet. Die gonorrhoischen Ulcera sind wohl meistens sekundäre, z. B. bei Bartholinitis, bei Rectalgonorrhöe nach Kratzaffektionen (Scabies). Die gonorrhoischen Granulationen sind 1910 zuerst von Klingmüller beschrieben, 1914 ebenfalls von mir in ca. 5—6 Fällen; sie zeichneten sich klinisch aus durch den Charakter der sog. „Hahnenkämme". Mikroskopisch sind von Klingmüller und mir Gonokokken im Gewebsschnitt nachgewiesen. Als Therapie kommen in der Hauptsache kleinere chirurgische Maßnahmen in Frage.

Herr **Salomon**-Koblenz. Aus dem, was Herr Stümpke uns soeben mitgeteilt hat, geht für mich hervor, daß er wissentlich die Ulcera gonorrhoica, von denen Frl. Fuchs gesprochen hat, überhaupt noch nicht gesehen hat. Als ich dieselben zum ersten Male auf der Hautabteilung des Städt. Krankenhauses Frankfurt im Jahre 1902 gesehen habe, wollte selbst Herr Geheimrat Herxheimer, mein damaliger Chef, nicht eher daran glauben, als bis ich sie ihm durch Kulturen und Nachweis der Gonokokken im Gewebe bewies; dieser Nachweis wurde damals durch mich zum ersten Male geliefert. Die Geschwüre, die auf der äußeren Haut, an den großen Labien und an der Falte zwischen den großen und kleinen Labien saßen, zeigten ein ganz charakteristisches Aussehen, wie mit einem scharfen Messer gesetzt, so daß die nicht ausgefressenen und nicht unterminierten Wundränder fest aneinander lagen und beim Auseinanderziehen, das äußerst schmerzhaft war, zwei glatte, blutig-serös-eitrig belegte Wundflächen sich zeigten in der Form einer Tüte oder eines geöffneten Buches. Ich habe derartige Ulcera gonorrhica nicht wieder gesehen bis etwa vor einem Jahre: da führte mir das Gesetz der Duplizität der Fälle in kurzem Zwischenraum zwei Fälle zu, von denen

ich Ihnen Diapositive herumreichen darf. Beide Fälle bezogen sich auf junge Mädchen von 15—16 Jahren, die in ihrer körperlichen Entwicklung zurückgeblieben waren, so daß ich den Eindruck hatte, daß die Unterernährung infolge des Krieges die Disposition zu der Erkrankung gegeben hätte. Ich wäre Frl. Fuchs daher dankbar, wenn sie uns mitteilte, ob für ihre Patienten dasselbe zutraf, und wäre auch für Mitteilungen dankbar, ob entsprechende Befunde auch schon einmal bei Männern erhoben wurden, da meines Wissens Ulcera gonorrhoica des beschriebenen Typs bisher nur bei Frauen beobachtet worden sind.

Herr **R. Hahn**-Hamburg beobachtete ebenfalls eine größere Anzahl von gonorrhoischen Ulcerationen, die er an den Mündungen der Bartholinischen Drüsen, der Urethra, des Afters und an Fistelöffnungen sah. Primäre Ulc. gon. an anderen Stellen sah er nicht. Die Ulcera wurden nur bei Frauen, und zwar jeglichen Alters, bei jungen Mädchen sowohl wie bei Puellen beobachtet. Die Heilung dauerte mitunter nicht lange.

Differentialdiagnostisch kommen tuberkulöse und tertiär-syphilitische Geschwüre an denselben Lokalisationsstellen in Betracht, die durch überschwemmendes Gonokokkensekret das Bild trüben können.

Fräulein **Fuchs**-Breslau: **Schlußwort.**

Auf die Frage des Herrn Kollegen Salomon habe ich zu sagen, daß unter unseren fünf Patientinnen mit Ulcera gonorrhoica zwei waren, bei denen die Ulcerationen im Anschluß an einen Partus auftraten. Bei diesen zwei Frauen handelte es sich also um geschwächte Individuen, während die drei anderen Patientinnen gut ernährte, kräftige Mädchen waren. Herrn Prof. Hahn möchte ich erwidern, daß die gonorrhoischen Ulcera, die er anscheinend sehr häufig bei Frauen zu sehen bekommt, doch wesentlich verschieden sind von denjenigen, die ich beschrieb. Ich glaube in meinem Vortrag ausdrücklich betont zu haben, daß die von mir beobachteten gonorrhoischen Ulcerationen niemals im Zusammenhang mit einem tiefer liegenden gonorrhoischen Prozeß entstanden, während Herr Prof. Hahn sie gerade am Ausführungsgang der Bartholinischen Drüse sah. Das verschiedene Verhalten gegenüber der spez. Therapie läßt sich meines Erachtens leicht erklären: Ulcerationen bei einem tiefer liegenden gonorrhoischen Prozeß werden eben nicht zur Heilung kommen, solange dieser noch besteht.

---

22. Herr **Heuck**-München: **Was leistet die intravenöse Silberanwendung bei der Behandlung der männlichen und weiblichen Gonorrhöe?**

Nach den ausgezeichneten Erfolgen, die die intravenöse Anwendung der kolloidalen Silberpräparate — Kollargol, Dispargen, Fulmargin, Elektrargol, bei der Behandlung septischer Erkrankungen, speziell bei der puerperalen Sepsis aufzuweisen hatte, war es naheliegend, auch bei der Gonorrhöe, besonders bei der oft so überaus hartnäckigen weiblichen

Gonorrhöe und der Gonorrhöe der Kinder, damit therapeutische Versuche zu machen.

Trotzdem erregten die von Frau Menzi wohl zum ersten Male an einer größeren Zahl von Patienten erprobten und im Jahre 1918 veröffentlichten Resultate einiges Aufsehen, da sie ihrer Mitteilung gemäß überraschend glänzende Heilerfolge mit nur wenigen intravenösen Injektionen einer nur 2proz. sterilen Kollargollösung erhielt. In der 1. Mitteilung[1]) wurde über „Dauer"heilung bei akuten und subakuten Urethralgonorrhöen berichtet in einem Fall nach einer Injektion, bei 11 Fällen nach 2 Injektionen, bei 8 Fällen nach 3 und 4 Injektionen, bei einem Fall nach 7 Injektionen. In der 2. Veröffentlichung, die ein größeres Material umfaßte[2]), heilten von 40 Fällen akuter und subakuter weiblicher Gonorrhöe bei 92,5% Erfolgen 35 Fälle schon in der 2. Woche ab, bei chronischen gonorrhoischen Urethritisfällen hatte sie nach langer lokaler Vorbehandlung 100% Heilerfolge. Von mit gonorrhoischer Cervicitis komplizierten Fällen wurden 90% geheilt, gonorrhoische Arthritis und Gonorrhöe bei Gravidität lieferten ebenfalls gutes Ergebnis, und Vulvovaginitis infantum heilte schon mit 6 oder 7 Injektionen aus. Adnex- und Uterusgonorrhöen erklärte Menzi für ungeeignet zur Behandlung. Sie legte dabei Wert auf gleichzeitige energische Lokalbehandlung.

Ich habe bei Nachkontrolle der Methode Menzi an zahlreichen Fällen schon bald nach deren Mitteilung gelegentlich einer Sitzung im Ärztlichen Verein zu München berichtet, daß ich die angeführten guten Resultate besonders bei längerer Weiterbeobachtung der behandelten Fälle vorläufig nicht bestätigen könne. Neben wenigen günstigen Berichten [Stümpke[3]), Franzmeyer[4]), Kleemann[5])], die z. T. (Stümpke) männliche Gonorrhöekranke, besonders Fälle von Prostatitis betrafen [Crohn[6]), Nast[7]), Weber[8])], waren die Resultate der meisten Nachuntersucher wenig erfolgversprechend oder ungünstig [Sommerfeldt[9]), Sommer[10]), Lux[11]), Zieler[12]), Hofmann und Mergelsberg[13]) u. a.].

[1]) Menzi, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 3.
[2]) Menzi, Med. Klin. 1918, Nr. 36.
[3]) Stümpke, Therap. d. Gegenw. 1918, Nr. 7.
[4]) Franzmeyer, Zentralbl. f. Gynäkol. 1919, Nr. 31.
[5]) Kleemann, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **50**, 1919.
[6]) Crohn, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 42.
[7]) Nast, Dermatol. Wochenschr. 1919, Nr. 5.
[8]) Weber, Dermatol. Wochenschr. 1919, Nr. 11.
[9]) Sommerfeldt, Dermatol. Wochenschr. 1918, Nr. 30.
[10]) Sommer, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 40.
[11]) Lux, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 22.
[12]) Zieler, Würzb. Ärzteabend, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 29.
[13]) Hofmann u. Mergelsberg, Dermatol. Zeitschr. 1921, H. 1.

Die Versuche waren jedoch m. E. alle mit einer viel zu geringen Konzentration der Lösung und mit zu wenig Injektionen durchgeführt, als daß man bei Prüfung an einem größeren Material gute Resultate hätte erwarten können; es gab allerdings Zufallserfolge, wie ja auch bei reiner Lokalbehandlung bisweilen schon überraschend schnelle Heilungen vorkommen; das Beobachtungsmaterial war außerdem für eine sachliche Beurteilung der Behandlungsmethode noch zu gering.

Ich habe nun nach zahlreichen Vorversuchen eine eigene Methodik der intravenösen Kollargolanwendung bei Gonorrhöe ausgearbeitet und diese an zahlreichem Krankenmaterial, besonders bei weiblichen Gonorrhöekranken ausgeprobt; ich glaube damit eine Anregung zu neuer erfolgreicher therapeutischer Verwendung des Kollargols zu geben.

Bei der Durchführung des von mir gewählten Schemas der intravenösen Kollargolapplikation benutzte ich das ca. 80 proz. Kollargol Heyden und bin von 2- bis zu 5 proz. Lösung in sterilem Wasser angestiegen; ich habe von der 2-, 3-, 4- und 5 proz. Konzentration je 2, 4, 6 und evtl. 8 ccm intravenös injiziert. Die Injektionen wurden einen über den anderen Tag vorgenommen, bei Temperatursteigerung über 2° habe ich stets nochmals die vorangegangene Dosis applizieren lassen. Während der Menses wurde ausgesetzt. Irgendwelche unangenehmen Zufälle während oder unmittelbar nach der Injektion habe ich, abgesehen von einem einzigen Kollaps, nicht gesehen, so daß ich auch viele Injektionen ohne Störungen ambulant durchführen konnte, wobei die Patienten die Weisung bekamen, sofort nach Hause zu gehen.

Die Lokalbehandlung, wurde abgesehen von den Fällen, wo ich sie versuchsweise absichtlich unterließ, in der von mir üblichen energischen Weise durchgeführt.

Angeführt sind nun in der folgenden Zusammenstellung nur solche Fälle, bei denen unmittelbar vor Einleitung der Kollargolbehandlung noch Gonokokken einwandfrei nachgewiesen wurden, sei, es daß eine Vorbehandlung mit anderen Mitteln stattgefunden hatte oder nicht, ferner nur Fälle, bei denen eine für die Beurteilung ausreichende Kollargolbehandlung nach obigem Schema durchgeführt werden konnte. Als geheilt sind solche Patienten bezeichnet, die bei Fehlen jeglicher klinisch-suspekter Erscheinungen nach Provokation (25 Mill. Gonargin intravenös) und womöglich lokaler Reizung mindestens $1^1/_2$—2 Wochen keine Gonokokken mehr zeigten. Bei der weit überwiegenden Mehrzahl der Patienten war schon wegen gleichzeitiger Luesbehandlung eine regelmäßige Untersuchung noch viele Wochen hindurch ermöglicht, zum mindesten konnten die nächsten Menses abgewartet und danach nochmals täglich auf Gonokokken gefahndet werden. Die ungeheilten Fälle wurden nachher durch noch längere Zeit durchgeführte Lokal-

behandlung oder zum Teil unter Zuhilfenahme von Caseosaninjektionen oder Vaccinebehandlung der Heilung zugeführt. Deren weiteres Schicksal bietet im Rahmen dieser Zusammenstellung kein Interesse.

Die Kollargolbehandlung wurde bei der Gonorrhöe Erwachsener in obigem Sinne durchgeführt bei 258 weiblichen Gonorrhöen; bei 42 komplizierten männlichen Gonorrhöen.

Mit Kollargol allein (ohne Lokalbehandlung) wurden behandelt 12 Fälle weiblicher Gonorrhöe, die an Urethral- und Cervicalgonorrhöe erkrankt waren. Hiervon erhielten 2 je 5 Injektionen, 3 je 6 bis 7, 7 je 10 Injektionen Kollargol. Von den 12 Fällen wurde nur einer geheilt nach 6 Injektionen Kollargol (2- und 3 proz. Lösung); die Versuche überzeugten mich, daß Kollargol intravenös ohne Lokalbehandlung für die Gonokokkenvernichtung nicht genügt. Mit Lokalbehandlung kombinierte Anwendung des Kollargols fand statt bei 167 weiblichen Gonorrhöen. Von diesen litten 137 an unkomplizierten Urethralgonorrhöen. Geheilt wurden hiervon 99, d. h. etwas über 72%, ungeheilt blieben 38 Kranke. An nichtkomplizierter Cervicalgonorrhöe waren 141 Patientinnen erkrankt, ungeheilt blieben 33, während 108, d. h. ca. 77% geheilt wurden. Läßt man die Fälle unberücksichtigt, die meiner jetzigen Erfahrung nach eine ungenügende Dosis d. h. nicht über 6 Injektionen erhalten haben, so ergibt sich noch ein günstigeres Resultat; es sind dann als geheilt zu bezeichnen 85% Urethral- und 81% Cervicalgonorrhöen. Von besonderer Bedeutung für eine günstige Kollargolwirkung scheint mir eine längere lokale Vorbehandlung der Gonorrhöe zu sein, wenn sie auch bei der Urethralgonorrhöe offenbar weniger ausmacht. Denn von 104 lokal vorbehandelten Urethralgonorrhöen heilten nach Kollargol 78, d. h. 75%, während 26 ungeheilt blieben, von 33 nicht vorbehandelten wurden nur 21, d. h. 63,6% geheilt, es blieben 11 ungeheilt. Bei der Cervicalgonorrhöe trat dagegen der Wert einer Vorbehandlung deutlich hervor, von 109 vorbehandelten Fällen der Art konnten 91, d. h. 83,5% geheilt werden und nur 18 blieben unbeeinflußt, von den 32 nicht vorbehandelten Cervixgonorrhöen zeigte sich Heilung nur bei 18, d. h. nur in 56%, ungeheilt waren 14. Die lokale Vorbehandlung in den betreffenden Fällen für den Erfolg der Kollargolbehandlung allein haftbar zu machen, geht jedoch nicht an, denn die Vorbehandlung betrug im Durchschnitt 6—8, in vielen Fällen sogar 10—14 Wochen und trotzdem fanden sich danach, also bei Einleitung der Kollargolbehandlung, stets noch Gonokokken. Offenbar erliegen diese der Einwirkung des Kollargols schneller, wenn sie infolge einer anderen Vorbehandlung, besonders infolge einer längeren Lokalbehandlung geschädigt worden sind. Der Gonokokkenbefund wurde



in Urethra und Cervix negativ durchschnittlich nach 2—3 wöchiger Kollargolbehandlung, es erscheint mir jedoch auf Grund meiner heutigen Erfahrung unbedingt geboten, das von mir erprobte Behandlungsschema, wenn irgend möglich, ganz durchzuführen. Die Mehrzahl der erfolgreich behandelten Fälle erhielt 12 bis 20 Injektionen, es zeigte sich dabei eben, daß die häufiger Injizierten im Resultat besser abschneiden, doch finden sich auch nach 20 Injektionen noch Versager, wie andererseits 8- bis 9 mal Injizierte Erfolge aufweisen. Die weiteren im Laufe befindlichen Untersuchungen werden zeigen, ob dieses angegebene Schema der Kollargolbehandlung nicht noch durch Kombination mit leicht provokatorisch wirkenden Vaccineinjektionen oder Milch-Eiweißinjektionen abgekürzt werden kann, meine bisherigen Versuche solcher Kombinationsbehandlung ergaben jedoch keine bemerkenswert besseren Erfolge.

Das intravenöse Kollargolbehandlungsschema wurde dann noch bei Komplikationen weiblicher Gonorrhöe und bei Rectalgonorrhöe angewendet. Einmal bei Gravidität, bei der dann die Lokalbehandlung der Cervix unterbleiben mußte und, um Temperaturen zu vermeiden, provokatorisch Vaccine auch nur intramuskulär gegeben wurde. Von 6 Urethralgonorrhöen bei Gravidität wurden 4 geheilt, 2 blieben ungeheilt; 9 Cervicalgonorrhöen zeigten nur 3 mal Heilung, bei 6 Fällen gelang sie nicht. Die geheilten erhielten allerdings alle eine größere Zahl von Injektionen, bei den ungeheilten bekam kein Fall mehr als 7 Injektionen, sie mußten sämtlich wegen Unbekömmlichkeit, Temperatursteigerung, Genitalblutungen und drohenden Aborts abgebrochen werden, in einem Fall kam es zum Abort. Wegen Gefahr der Unterbrechung der Schwangerschaft ist somit von der intravenösen Kollargolbehandlung bei Gravidität abzuraten, zum mindesten ist bei Unverträglichkeit sofort aufzuhören.

Bei Komplikationen der Gonorrhöe von seiten des Uterus und der Adnexe wurde auf der Höhe der Erkrankung, abgesehen von einigen vorsichtigen Versuchen, nicht mit Kollargol behandelt, sondern erst nach eingetretener Besserung. 26 derartige Kranke erhielten 10—23, 18 bekamen 5—10 Injektionen und bei 7 konnten wegen Zunahme der Beschwerden oder hoher Temperatursteigerungen nur 2—4 Einspritzungen verabreicht werden. Gleichzeitig bestehende Urethralgonorrhöe heilte hierbei auch nur in ca. 61% der Fälle, im Cervicalkanal blieben die Gonokokken in ca. 51% der Fälle weiter nachweisbar, in den übrigen wurden keine Gonokokken mehr gefunden, wenn auch bei der Art der Komplikation eine Heilung nicht mit Sicherheit gebucht werden darf.

11 Fälle waren mit gonorrhoischer Arthritis kompliziert, der überwiegende Teil (7 Fälle) wurde durch Kollargol gut beeinflußt,



die übrigen wurden trotz hoher Kollargoldosierung nur gebessert oder blieben unbeeinflußt und mußten mit anderen Mitteln, besonders Vaccine, der Heilung zugeführt werden. Ich hatte den Eindruck, daß die Vaccinebehandlung bei der Behandlung der gonorrhoischen Arthritis dem Kollargol im allgemeinen wesentlich überlegen, daß jedoch eine Kombination der Vaccine- und Kollargolbehandlung empfehlenswert ist. Die gleichzeitig bestehende Urethritis und Cervicitis wurden im selben Verhältnis wie sonst gut beeinflußt.

Eindeutig günstig dagegen ist die intravenöse Kollargolwirkung auf bestehende Rectalgonorrhöe. Sämtliche 8 Fälle waren länger vorbehandelt und wurden gleichzeitig lokal behandelt. 6 mit 12—16 Injektionen behandelte wurden geheilt, in 2 Fällen, in denen nach Injektionen noch keine Wirkung erreicht war, mußte die Behandlung abgebrochen werden. Versuche, die Dauer der Behandlung der Rectalgonorrhöe durch lokale Verabreichung von Kollargol ins Rectum noch abzukürzen, sind eingeleitet.

Was die Nebenerscheinungen bei der intravenösen Applikation von Kollargol bei den weiblichen Patienten anbetrifft, so waren geringe Temperatursteigerungen von 1—2° sehr häufig zu verzeichnen, hohe Temperatursteigerungen über 39° und bis über 40° kamen in ca. 20% der Fälle zur Beobachtung und nötigten uns infolge der dadurch bedingten Allgemeinstörungen und Weigerung der Patienten, sich weiter behandeln zu lassen, bisweilen die Behandlung abzubrechen. Die Temperatursteigerungen sind unabhängig von der Zahl der vorangegangenen Injektionen und der verabreichten Dosis, bei höheren Temperaturen wurde dieselbe Dosis das nächste Mal stets wiederholt und fast regelmäßig dann anstandslos vertragen. Wesentlich für die Bekömmlichkeit scheint mir auch ein sehr langsames Tempo der Injektion zu sein, wobei man evtl. zweckmäßig während der Injektion — wie wir es auch bei Salvarsaninjektionen bisweilen zu tun pflegen — immer wieder Blut aspirieren und das Blut-Kollargolgemisch dann einspritzen kann. Von anderen Nebenerscheinungen wurden beobachtet: Kopfschmerzen, Kreuzschmerzen, Schwindel, Übelkeit 4mal, Erbrechen 1mal, urticarielles Erythem 2mal, in 2 Fällen sah ich hochgradige Anämie auftreten und Nasenbluten, was zur Unterbrechung der Behandlung veranlaßte. Genitalblutung trat, abgesehen von den genannten Fällen von Gravidität, 1mal ein, 2mal sah ich Symptome eines angioneurotischen Ödems, 2mal auch Bildung von thrombophlebitischen Knoten an den unteren Extremitäten. Bei den männlichen Patienten zeigten sich übrigens bei Kollargolbehandlung keinerlei Komplikationen, abgesehen von den genannten Temperatursteigerungen.

Von männlichen Gonorrhöekranken ergab die Behandlung unkomplizierter offener Gonorrhöe vereinzelt gute Resultate,

eine größere Beobachtungsreihe liegt jedoch nicht vor, da mir die intravenöse Kollargoltherapie besonders mit Rücksicht auf ihre Dauer hierbei überflüssig erscheint. Von männlichen Gonorrhöeerkrankungen mit Komplikation wurden behandelt 42 Fälle, bei denen mit Rücksicht auf die Komplikation keine oder nur sehr schwache Lokalbehandlung stattfinden konnte. Es wurden behandelt 23 Fälle von Gonorrhöe mit Epididymitis, 9 Fälle von Gonorrhöe mit Epididymitis und gleichzeitiger akuter eitriger Prostatitis, 10 Fälle von akuter eitriger Prostatitis allein.

Die Epididymitis wurde gut und schnell beeinflußt in 15, langsam oder ungenügend in 9 Fällen, sie blieb fast ganz unbeeinflußt in 6 Fällen. Es konnte also in der Hälfte der Fälle und zwar trotz hoher Zahl der Injektionen (bis zu 20) eine nur ungenügende oder langsame Beeinflussung der Epididymitis erzielt werden, die jedenfalls hinter der Wirkung der Gonokokkenvaccine auffallend zurückblieb, in den betreffenden Fällen wurde dann auch nach Kombination mit Gonokokkenvaccinen ein besserer und schnellerer Rückgang erreicht. Von den 9 Komplikationen mit akuter eitriger Prostatitis gingen sehr gut zurück 8 Fälle, einer bildete sich langsam zurück. Der Rückgang der palpatorisch oder auch nur mikroskopisch nachweisbaren stark eitrigen akuten Entzündung der Prostata und die Klärung des 2. Urins war oft überraschend und der Erfolg ein der Vaccinebehandlung mindestens gleichkommender, meiner Ansicht nach entschieden überlegener und schnellerer. Jedenfalls rate ich in allen Fällen, in denen die Rückbildung der akuten oder subakuten eitrigen Prostatitis trotz Vaccine nur langsam vor sich geht, die intravenöse Kollargolapplikation anzuwenden.

Ein typischer erfolgreicher Fall ist folgender:

Patient X., seit $1^1/_2$ Wochen Gonorrhöe, bei Aufnahme akute eitrige Prostatitis, Urin 1 und 2 sehr trüb. Ordination heiße Kamillentee-Einläufe in den Mastdarm, Santhyl und Fol. uv. urs. und Gonargin intravenös. Trotz 9 intravenöser Injektionen Gonargin in ca. wöchentlichen Abständen von $2^1/_2$ Millionen bis zu 900 Millionen ansteigend, blieb der Gonokokkenbefund sogar in dem Prostatasekret positiv, nach 4 intravenösen Kollargolinjektionen fanden sich keine Gonokokken mehr, nach 10 Injektionen 2. Urin vollkommen klar, nach 13 Injektionen auch mikroskopisch nur noch eine geringe Zahl von Eiterkörperchen im Prostatasekret.

Um die Beeinflussung von intravenöser Kollargolbehandlung auf die so überaus hartnäckige Vulvovaginitis infantum zu beurteilen, verfüge ich über ein zu geringes Beobachtungsmaterial. Immerhin ist bemerkenswert, daß von 7 mit Kollargol injizierten Kindern 5 nach 4—6 wöchiger Behandlung prompt ausheilten; es waren Kinder, die viele Wochen vorher lokal und mit intramuskulären Gonargininjektionen von 50—1500 Mill. ansteigend, vorbehandelt waren. Die verwendeten Lösungen waren 2—4%, von jeder Konzentration wurden



1, 2, 4 und 6 ccm in die Arm- oder Kopfvene intravenös injiziert. Die von mir in der letzten Zeit versuchsweise verwendete 5 proz. Konzentration ist m. E. zu stark, sie rief bei Kindern wiederholt starke Anämie und oft bedrohliches Nasenbluten hervor. Ein Kind bekam vorübergehend Ikterus und Leberschwellung, ein Kind eine sonst nicht zu klärende starke Stomatitis unter Temperatursteigerung.

Außer mit Kollargol wurden Beobachtungen über Beeinflussung der Gonorrhöe mit Silbersalvarsan gemacht. Ich habe schon sehr bald nach Erscheinen des Silbersalvarsans in einer Sitzung des Ärztlichen Vereins und der Dermatologischen Gesellschaft in München auf diese Nebenwirkung des Silbersalvarsans aufmerksam gemacht. Auch aus der Bonner Klinik werden Beobachtungen berichtet: 8 Fälle weiblicher Urethralgonorrhöe wurden gut beeinflußt, auch bei gleichzeitiger Erkrankung von Urethra und Cervix wurden gute Heilungen erreicht, zum Teil schon nach überraschend wenig Injektionen, aber in der Mehrzahl der Fälle von gonorrhoischem Cervicalkatarrh versagte das Mittel.

Es handelt sich bei meinen Beobachtungen durchweg um Fälle, die wegen gleichzeitiger Erkrankung an Lues mit Silbersalvarsan behandelt worden sind, und bei denen überwiegend keine lokale Behandlung der Gonorrhöe stattfand. Die Beobachtung betrifft 3 männliche und 32 weibliche Gonorrhöekranke.

Von den 3 männlichen Gonorrhöekranken litt einer an 1 gonorrhoischen Erkrankung der Pars anterior, 2 litten an gonorrhoischer Erkrankung der Pars anterior und posterior der Harnröhre, 1 von diesen wurde nebenbei lokal behandelt. Die Abheilung erfolgte innerhalb 3 Wochen und wurde durch Provokation und weitere Beobachtung genügend kontrolliert.

Unter den 32 weiblichen Patientinnen, die größtenteils nicht lokal behandelt wurden, waren 6 Erkrankungen an Urethritis gonorrhoica allein, 1 Erkrankung an gonorrhoischer Cervicitis. Letztere heilte nach 10 Injektionen (1,58 g Silbersalvarsan), von den 6 Fällen von Urethritis blieb 1, der nur 6 Injektionen Silbersalvarsan (= 1,05 g Silbersalvarsan) erhalten hatte, ungeheilt, die übrigen 5 hatten 7—11 Injektionen (= 1,05–2,35 g Silbersalvarsan) bekommen und waren geheilt.

Bei 25 Fällen handelte es sich um gleichzeitige gonorrhoische Urethra- und Cervicalerkrankung. Bei 8 von diesen, die 5—7 Silbersalvarsaninjektionen (= 0,55—1,55 g Silbersalvarsan) erhielten, blieb der Gonokokkenbefund positiv, also in ca. $^1/_3$ der Fälle, während 17, also ca. $^2/_3$ der Fälle in auffallend kurzer Zeit negativ wurden. Von diesen hatten 3 höchstens 4 Injektionen (= 0,45 g Silbersalvarsan), 3 hatten 5—9 Injektionen (= bis 1,95 g Silbersalvarsan) erhalten, 11 Fälle



10—14 Injektionen (= bis 3,4 g Silbersalvarsan), von letzteren waren 6 gleichzeitig lokal behandelt, alle übrigen waren nicht örtlich behandelt. Das Silbersalvarsan vermag also, bisweilen schon bei geringer Dosierung, mehr noch bei höherer Dosierung und in Verbindung mit lokaler Behandlung einen günstigen Einfluß auf die Abheilung der Urethral- und Cervicalgonorrhöe auszuüben und in vielen Fällen diese allein zu bewirken. Ich stimme Edmund Hofmann und Mergelsberg zu, wenn sie sagen, daß die Behandlung besonders hartnäckiger Gonorrhöefälle mittels Silbersalvarsan wohl keine erfolgreiche Aussicht bietet, bei Gonorrhöeerkrankungen allein ist sicherlich das Kollargol vorzuziehen, aber es erscheint mir empfehlenswert, bei Lues- und gleichzeitiger Gonorrhöeerkrankung dem Silbersalvarsan vor den anderen Salvarsanpräparaten dann mit Rücksicht auf beobachtete Beeinflussung der Gonorrhöe den Vorzug zu geben.

Zusammenfassend ist zu sagen:

1. Die intravenöse Kollargolbehandlung ist ein ausgezeichnetes Hilfsmittel in der Behandlung der weiblichen Urethral- und Cervicalgonorrhöe, in hartnäckigen Fällen weiblicher Gonorrhöen ist sie unbedingt am Platze. Neben der intravenösen Kollargolbehandlung hat, wenn nicht die Komplikation selbst eine Kontraindikation abgibt, unbedingt energische Lokalbehandlung nebenher zu gehen. Die besten Erfolge geben die Fälle, die mindestens 2—3 Wochen lokal vorbehandelt worden sind. Während der Menses ist die intravenöse Kollargolbehandlung auszusetzen, bei Gravidität ist sie wegen Gefahr der Unterbrechung der Gravidität kontraindiziert, ebenso bei ausgesprochener gonorrhoischer Uterus- und Adnexerkrankung.

2. Bei der männlichen Gonorrhöe eignet sich die intravenöse Kollargolbehandlung ausgezeichnet zur Behandlung der akuten und subakuten eitrigen Prostatitis allein oder auch in Verbindung mit Gonokokkenvaccine und ist der jetzt allgemein üblichen Vaccinebehandlung der akuten Prostatitis überlegen. Bei gonorrhoischer Epididymitis ist die Vaccinebehandlung der intravenösen Kollargolbehandlung vorzuziehen, auch in der Behandlung der gonorrhoischen Arthritis steht die intravenöse Kollargolbehandlung hinter der Vaccinebehandlung zurück, bei Versagen derselben ist sie jedoch am Platze, zweckmäßig ist die kombinierte Vaccine-Kollargolbehandlung der gonorrhoischen Arthritis.

3. Bei Rectalgonorrhöe wird durch intravenöse Kollargolverabreichung neben der lokalen Behandlung auffallend schnelle Heilung erreicht.

4. Bei ständig rezidivierenden Fällen von Vulvovaginitis infantum ist intravenöse Kollargolbehandlung durchaus empfehlenswert. 4 proz.



Konzentration ist nicht zu überschreiten, bei auffallender Anämie oder bei Nasenbluten ist die Behandlung unbedingt abzubrechen.

5. In der Technik der intravenösen Kollargolbehandlung empfiehlt sich das von mir angegebene Schema.

6. Nebenerscheinungen bei Durchführung der intravenösen Kollargolbehandlung sind gering. Bei ständig sich wiederholenden hohen Temperaturen, bei starker Anämie, Nasenbluten oder Menorrhagien ist die Behandlung zu sistieren.

7. Intravenöse Silbersalvarsanverabreichung beeinflußt eine gleichzeitige Gonorrhöe bisweilen selbst ohne deren Lokalbehandlung in günstigem Sinne, es ist daher bei gleichzeitiger Erkrankung von Gonorrhöe und Lues dem Silbersalvarsan gegenüber anderen Salvarsanpräparaten evtl. der Vorzug zu geben.

Für die Wirkung des Kollargols ist wohl zweifellos, wie auch Dunger[1]) betont, maßgebend die auf eine Kollargolinjektion infolge des vorangegangenen Zerfalls von Leukocyten und infolge des dadurch bewirkten und nachweisbaren Knochenmarkreizes eintretende starke Leukocytose, die auch wir feststellen konnten. Mit den nach dem Ort der Entzündung, besonders nach entzündeten Körperhöhlen (Prostata, Epididymitis, Gelenkhöhlen) aus dem Blute austretenden Leukocyten werden, wie nachgewiesen, auch Silberkörnchen mit eingeschwemmt, die dort deponiert werden. Die Silberpartikelchen dringen, wie man weiß, in die lebenden unbeschädigten Bakterien nicht ein, es ist daher mit einer wirksamen Silberaufnahme derselben nach intravenöser Silberverabreichung vor allem erst dann zu rechnen, wenn an den Stellen offener gonorrhoischer Entzündung (Urethra, Cervix) eine länger vorangegangene Lokalbehandlung, an dem Sitz geschlossener gonorrhoischer Entzündung die durch den Leukocytenzerfall freigewordenen Antitoxine eine Schädigung der Gonokokken bewirkt haben.

Der Ansicht, die oft hohen Temperaturen ausschließlich aus dem beim Leukocytenzerfall vorher erwähnten Freiwerden von Fibrinferment, also als Fermentintoxikation zu deuten und ihnen, wie es Bonaire u. a. bei septischen Puerperalfiebern meinten, eine prognostische Wirkung zuzuschreiben, möchte ich mich nicht anschließen. Die Temperaturen treten unserer Erfahrung nach, wie schon früher betont, ganz unregelmäßig auf, oft bei den ersten Injektionen, aber mindestens ebensooft bei späteren Injektionen, so daß von einer bei späteren Injektionen eintretenden Immunität gegen Fermentintoxikationen (Hildebrand) keine Rede sein kann. Mangelnde Sterilität der Lösung kommt bei der Art der selber stark antiseptisch wirkenden Lösung und da wir nur frische höchstens 4—5 Tage alte Lösungen

[1]) R. Dunger, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **91**, 428. 1907.



prinzipiell verwenden, nicht in Betracht, so daß die Empfehlung von Carbolzusatz (Weber) sich m. E. erübrigt. Ob durch Zentrifugieren der Lösung vor den Injektionen Schüttelfrost und Fieber sich in höherem Grade vermeiden lassen (Weber), um gröbere Teilchen (auch im Ultramikroskop kann ja eine Verschiedenheit der Teilchengröße der kolloidalen Silberpräparate festgestellt werden), die ja vielleicht durch Neigung, sich zusammenzuballen, zu Thromben mehr Anlaß geben könnten, auszuschalten, werden Versuche in dieser Richtung, die eingeleitet sind, zeigen; ebenso wäre zu versuchen, ob vielleicht die mittels elektrischer Zerstäubung hergestellten Präparate gegenüber den chemisch hergestellten Silberlösungen Vorteile im Sinne einer stärkeren Wirksamkeit und besseren Verträglichkeit bieten.

Diskussion.

Herr **Hugo Müller**-Mainz. Seit einem Jahre werden auf den Mainzer Abteilungen die Gonorrhöen ausgedehnt mit Elektrokollargol (stark) behandelt. Bei dauerndem Bestand von 10—12 Kindervulvovaginitiden fanden sich neben weit überwiegenden Versagern vereinzelt schnelle Erfolge. Bei Behandlung der Puellenstationsinsassinnen, die an Lues und Gonorrhöe litten, war durch alleinige Silbersalvarsantherapie gar keine Einwirkung auf die Gonorrhöe zu verzeichnen.

Überraschend günstig wirkte das Kollargol bei einzelnen jahrelang bestehenden Prostatitiden, wo ohne Lokalbehandlung nach 1—4 Injektionen dauernde Heilung erzielt wurde.

Herr **Kleeberg**-Berlin sah keinen Einfluß bei der Silbersalvarsanbehandlung der Cervixgonorrhöe. Versuche über intravenöse Argoflavinbehandlung mit gleichzeitiger Saugung der Cervix sind noch nicht abgeschlossen.

Herr **Rosenberger**-Hamburg führt einen Fall an, der vergeblich anders behandelt war, nach Kollargol schnelle und dauernde Heilung. Verträglichkeit des Silbersalvarsans in verschiedenen Städten verschieden.

Herr **Lipschütz**-Wien. Im ganzen keine guten Resultate, besonders nicht bei Vulvovaginitis gon.

Herr **Heuck**: Schlußwort.

23. Herr Balog-Budapest: Die chronische Gonorrhöe des Mannes, im Lichte der Adnexpathologie (auf Grund einschlägiger Arbeiten Dr. R. Pickers).

„Es gibt kein Kapitel der gesamten Medizin, in dem so unwissenschaftlich und schablonenmäßig vorgegangen wird, als gerade bei der Blennorrhöe."

Mit diesen Worten fängt Finger seine Verhandlungen über Blennorrhöe an, und die Verhältnisse sind heute, nach 30 Jahren, auch nicht besser geworden. Wenn nach Assmuths Statistik von 1892 von 1164 chronischen Gonorrhöen 1042 vom Arzt geheilt erklärt worden sind,



so ist diese Anzahl zu den heutigen Verhältnissen nicht als zu hoch zu betrachten. Diese traurigen Verhältnisse sind begründet durch die Empirie und das Fehlen von vernünftiger Kritik, anatomischen, bakteriologischen und pathologischen Vorkenntnissen in der Gonorrhöetherapie.

In der Gonorrhöefrage ist von größter Wichtigkeit die sichere Feststellung, daß die Krankheit als infektiöser Prozeß vollkommen ausgeheilt ist.

Seit 40 Jahren arbeiten die Fachmänner mit verschiedenen Methoden, mit feinsten Instrumenten. um die Gonokokken nachweisen zu können, und trotzdem finden wir, daß eine große Anzahl der als geheilt entlassenen gonorrhöekranken Männer infektiös sind. Grund dessen ist, daß dem Haften der Infektion in den drüsigen Adnexen der Behandlung der Urethralschleimhaut gegenüber wenig Beachtung geschenkt wird.

Auf diese Tatsache weist seit 20 Jahren in einer Reihe von Arbeiten Rudolf Picker in Budapest hin. Ganz besonders betont er, daß die Samenblasen die häufigsten, und leider sehr oft übersehenen Retentionsherde bei Gonorrhöe sind, und die latente und unerkannte Krankheit dieser Gangsysteme sehr oft der Ausgangspunkt unerwarteter Rezidive ist, die gar nicht selten sehr spät auftreten, häufig eine neue Infektion vortäuschen und zu falschen Bezichtigungen führen, obzwar sie nur das Wiederinfiziertwerden der Harnröhrenschleimhaut aus dem alten Rest einer für geheilt gehaltenen Gonorrhöe darstellen, auf deren Fortbestand kein Ausfluß, keine Trübung des Urins, keine Beschwerden des Patienten mehr hindeuteten.

Vor Picker hat die Samenblase höchstens die Anatomen und Embryologen beschäftigt und wir finden auch in den neuesten Büchern über Gonorrhöe und Urologie sehr wenig über diese vernachlässigten Organe, obzwar Lallemand, Humphry, van Sehlen, Thompson, Feleky u. a. Autoren schon gonorrhoisch infizierte Samenblasen nachgewiesen haben, wenn sie auch diese Erkrankung für eine Rarität hielten.

Da Pickers Anschauung nach seiner im Jahre 1909 erschienenen topischen Diagnose[1]) bestritten worden ist, sah er sich veranlaßt, die Adnexe einer genauen Untersuchung zu unterziehen. Er untersuchte im anatomischen Institut des Professors von Lenhossek in Budapest 150 Samenblasen, die mit Beckscher Bismuthpaste gefüllt, vor und nach der Entwirrung geröntgt, photographiert und aufpräpariert wurden.

Vor Pickers Einteilung zeige ich Ihnen zwei Bilder aus dem Langer-Toldtschen Atlas, welche die allgemein verbreitete Vorstellung über die Samenblase wiedergeben. Es ist besonders der wabige alveoläre

[1]) Die topische Diagnose der chron. Gonorrhöe des Mannes. Coblentz 1909.





Bau zu beachten, der als für Ansiedlung von Bakterien geschaffen erscheint.

Pickers erster Typus: „Gerade einfache Samenblase", sehr seltene Form, 3,5% der Fälle, zeigt die phylogenetisch älteste Form, die Samenblase als Divertikel des Vas deferens.

Zweiter Typus: „Dicke gewundene Schläuche, ohne oder mit wenig Divertikeln". 15% der Fälle. Bei Infektion dieser noch nie beschriebenen kolossalen Schläuche (20—25 cm lange Samenblasen mit 10—14 ccm Volumen) entstehen unter hohem Fieber große, die Ampulla recti ausfüllende Tumoren, mit quälendem Stuhl- und Urindrang, die meist als perakuter Blasenkatarrh gedeutet werden, obzwar sie die typischen Entleerungskoliken dieser Schläuche darstellen. Beweisend ist hierfür, daß sie auf Narkotica nur auf kürzeste Zeit weichen, dagegen schwinden sie prompt auf systematische Entleerung der gestauten Sekrete durch Expression, wobei große Massen Eiter entfernt werden können.

Dritter Typus: „Dünne gewundene Röhre", 15% der Fälle.

Die drei Typen, ein Drittel der Gesamtfälle, neigen wegen ihrer einfacheren Gangverhältnisse im Falle infektiöser Erkrankung weniger zu bindegewebigen Verwachsungen, im Gegenteil zu den folgenden Typen, die wegen ihrer Divertikel und Nebenäste die ungünstigsten Fälle darbieten. Dies bewies die wechselnde Schwere der bei der Entwirrung gefundenen entzündlichen Veränderungen.

Vierter Typus: „Gerader oder spiralig gewundener Hauptgang, mit linsen- bis bohnengroßen traubigen Divertikeln". 33% des Materials.

Fünfter Typus: „Kurzer Hauptgang mit mächtigen Nebengängen". Im Falle akuter Infektion auch hohes Fieber, jedoch hernach schlechteste Heilungstendenz. Bei diesen Samenblasen kann am ehesten ein Seitengang abgeschnürt werden und ein Empyema falsum entstehen, welches als solches, oder viele Jahre nach dem Aussterben der Gonokokken auf hämatogenen oder ascendierendem Wege infiziert, der Ausgangspunkt unerklärlich erscheinender rheumatischer, arthritischer und septischer Zustände werden kann.

Wenn schon diese Formen der Samenblasen, als Grundlage der Pathologie und Klinik, wenig bekannt waren, bringen die Bilder von Ampullen ganz neue Begriffe, die das durch Präparation und Rekonstruktion Erreichbare durch die Feinheit der Darstellung übertreffen.

Die Ampullen können gerade, im Verhältnis zum Lumen des Vas deferens wenig erweiterte Röhrchen darstellen, evtl. mit spiraligem Verlaufe, die, wie die einfache Samenblase, sicher die beste Heilungsmöglichkeit geben.

Beim Auftreten von wandständigen Knospen wird eine Infektion dieser Organe schwerer spontan ausheilen oder ausheilbar sein, besonders schwer, wenn kleinere und größere Divertikel der Ampullen auftreten.



Gewundene Ampullen mit großem Divertikel bieten die schwersten Fälle dar und sind leider die häufigste Ampullenform. — Diese Divertikel bilden manchmal ein Corpus diverticulare. Ebenso finden wir, besonders bei großen Samenblasen, um die Einmündung des Ductus ejaculatorius ein oder mehrere kleinere oder größere Appendices, die Basisdivertikel.

Die vorgeführten Bilder und die vorliegenden bei Professor Koch angefertigten Präparate zeigen, daß die Adnexe verschiedener Individuen, und auch die linke und rechte Adnexe desselben Individuums, die größten Unterschiede aufweisen können, obzwar als Regel gilt, daß zu komplizierten Samenblasen ebensolche Ampullen gehören und umgekehrt, ebenso gehören zu großen Samenblasen meistens physiologisch große Vorsteherdrüsen.

Die individuelle Schwankung zeigt auch das letzte Bild, die Adnexe eines zweijährigen Knaben.

Die vorgeführten Bilder wurden mir von Herrn Picker überlassen und wurden am zweiten Urologischen Kongreß in Wien 1911[1]), in London 1913[2]) vorgeführt. Pickers Arbeit über den Bau der menschlichen Samenblase wurde auch von Völcker in seiner Chirurgie der Samenblase 1912 wörtlich übernommen.

Wir sehen, meine Herren, daß im ganzen Genitaltraktus die Schleimhautoberfläche der Samenblase und Ampullen weitaus die größte ist, bei den schlechtesten Entleerungsmöglichkeiten, denen die Cowper- und komplizierten Littrédrüsen folgen.

Bei bakteriellen Erkrankungen dieser Behälter, besonders, wenn der produzierte Eiter infolge Entzündung der Ausführungsgänge — am ehesten bei den Samenblasen — nicht komplett abfließen kann, entstehen durch lokale Einwirkung die so oft beobachteten Tenesmen, durch Toxine und in den Lymphwegen direkt eingepreßte Bakterien, Fieber und Metastasen.

Die Prostata ist viel besser daran, denn jedes Läppchen hat seinen eigenen Ausgang, die Drüsensubstanz ist von starker Muskulatur umschlungen und wird bei jeder Defäkation und Miktion ausgepreßt.

Unter den geschilderten Verhältnissen ist die Chronizität der Gonorrhöe leicht zu verstehen, nicht weniger, daß diese Komplikationen spontan kaum heilen können, aber auch durch Einspritzungen, Instillationen, Bougieren — andererseits mit internen Mitteln kaum zu beeinflussen sind.

In der Therapie der chronischen Gonorrhöe ist das Wichtigste, die Entleerung der Adnexe mechanisch zu fördern, und Picker hat über

[1]) Pickers, Studien über das Gangsystem der menschlichen Samenblase. Autoreferat in der Verhandlung des III. Kongr. d. D. Ges. f. Urologie 1912. G. Thieme, Leipzig.

[2]) The anatomical configuration of the human vesicula seminalis in relation to the clinical features of spermatocystitis. Urology 1913.



eine Reihe von Gonorrhöen berichtet, die ohne Antiseptica, nur durch Expression der topisch krank befundenen Organe (meist Samenblase) geheilt wurden[1]).

Zur Untersuchung und Behandlung der Adnexe muß der per anum eingeführte Finger alle Adnexe gut palpieren und exprimieren können. Da die Samenblasen in einer gemeinsamen bindegewebigen Hülle mit den Ampullen an die hintere untere Wand der Blase fixiert, und bei leerer Blase diese Gebilde gar nicht fix sind, und nur die volle Blase ihnen eine prall elastische Unterlage gibt, ist die Untersuchung in vorgebeugter Stellung und die Knieellenbogenlage nach Völcker, die beide die Adnexe von der Analöffnung direkt entfernen, ebenso die Untersuchung bei leerer Blase, von vornherein falsch. Bei Rückenlage ist neben der verkehrten Orientierung eine richtige Palpation, Ausdrücken und Auffangen des Exprimates nicht gut möglich. Allen Forderungen entspricht die von Picker im Jahre 1909 angegebene Methode, welche durch richtige Stellung und Vorbereitung des Patienten die Adnexe in eine günstige Lage bringt und die Untersuchung, Behandlung und das Auffangen der Sekrete mit Leichtigkeit durchführen läßt[2]). Die Untersuchung geschieht folgendermaßen:

Untersuchung des Uretralsekretes, Spülung der Urethra anterior mit Auffangen der Spülflüssigkeit, Urinlassen in drei, vier Portionen. Waren Bakterien festzustellen, oder ist Eiter in den zuletzt gelassenen Urinportionen nachweisbar, so folgt Reinspülung und Füllung der Blase, bis Patient Spannung fühlt. Nachher steht Patient breitbeinig an der Treppe des Untersuchungsstuhles, Fußspitzen gegeneinander gekehrt mit mäßig gebeugten Knien, um die Muskelwiderstände auszuschalten, Oberkörper senkrecht, evtl. etwas zurückgebeugt, damit die volle Blase noch näher der Analöffnung kommt, da bei der üblichen Vorbeugung die Blase vorwärts kippt und die Adnexe vom Anus entfernt. Der Arzt schiebt seinen rechten Fuß zwischen die Beine des Patienten und untersucht, den Ellenbogen auf den Oberschenkel stützend, unter Mitwirkung der linken am Bauch flach aufgelegten Hand, welche die Organe durch Gegendruck dem untersuchenden Finger näher bringt. Der Arzt kann auch auf einem niedrigen Stuhl sitzend, den auf dem Fußboden stehenden Patienten untersuchen. Wenn es notwendig, fordern wir den Patienten auf, sich auf unsere Hand zu setzen, damit der Damm durch Eigengewicht des Untersuchten hochgedrückt wird.

Die Einführung des Zeigefingers ist am leichtesten, wenn die Gesäßhälften mit den entgegengesetzten Händen auseinandergehalten werden.

---

[1]) Ohne Antisepticum behandelte und geheilte Gonorrhöefälle beim Manne. Zeitschr. für Urologie 10, Heft 9, 1916.

[2]) Die topische Diagnose der chron. Gonorrhöe des Mannes. Coblenz 1909.



Nach Abtastung der Prostata, den Zeigefinger vom rechten Pol dieser weiterführend, untersuchen wir die rechte Samenblase und medial von ihr die rechte Ampulle.

Sodann gelangt der nach aufwärts gerichtete Zeigefinger in eine dreieckige Vertiefung, das Trigonum interampullare. Durch Hebung des Ellenbogens bis zur Schulterhöhe drehen wir den Zeigefinger auf und über die linke Samenblase, die wir durch entsprechende feinere Bewegungen ebenso genau ab- und durchtasten wie vorher die rechte. Beim Herausziehen des untersuchenden Fingers, dessen Endphalanx beugend, palpieren wir ca. 1 cm unterhalb der Prostata beiderseits knapp an der Urethra die Cowperschen Drüsen. Nach einiger Übung lernt man auch die feinsten Details zu fühlen. Bei akuten Fällen fühlt man unter Umständen ein tauben- bis enteneigroßes, weiches, meist cystisch ballotierendes Gebilde, bei alten Fällen tasten wir fast immer derbe Infiltrate, oft wie ein Geflecht, hier und da kirschkern- bis pflaumengroße Verdichtungen, evtl. Perispermatocystitis.

Die Untersuchung sowie Behandlung der Adnexe bezweckt Sekretentfernung. Eine Effleurage der Adnexe, Kitzeln der Mastdarmschleimhaut hat keinen Zweck, dagegen müssen wir die Adnexe kräftig exprimieren. Bei der topischen Diagnose werden die Adnexe der Reihe nach exprimiert, inzwischen jedesmal Reinspülung der Blase.

Zum Auffangen der abtropfenden Sekrete hält Patient ein Uhrschälchen oder Trichterglas vor die Harnröhrenöffnung.

Die Füllung der Blase vor der Untersuchung ist auch deswegen wichtig, weil gelegentlich der Expression oft nichts oder nur wenig Prostatasekret vor das Orificium gelangt, die Exprimate gelangen oft in die Blase, stecken in oder vor den Ausführungsgängen und werden erst durch den Urinstrahl herausbefördert. Eine besondere Aufgabe fällt den am Ende der Miktion wirkenden Muskeln zu, indem sie sämtliche Drüsen stark auspressen, wobei durch die Massage gelockerte Abgüsse zutage befördert werden.

So erhalten wir nach der Massage in der ersten Portion der Dreigläserprobe die tatsächlich exprimierten Sekrete und Abgüsse, zweite Portion ist meist klar, in der dritten Portion finden sich die in den Drüsen zurückgebliebenen fester haftenden Abdrücke, die eben die beste Aufklärung über die Natur der Erkrankung geben können und über deren Masse man sich oft wundern muß.

Von dem exprimierten Sekret, nachdem wir es ca. 5 Minuten stehen ließen, damit die normalen Samenblasenexprimate in dem Prostatasaft aufgelöst werden, entnehmen wir zuerst die am Boden befindlichen Gerüste, Bröckel und weißlichen Fäden.

Aus diesem Grunde ist es auch nicht richtig, wenn der Patient während der Massage das Orificium urethrae zuhält und nachher ein beliebiger

Tropfen des Sekretes aufgearbeitet wird. Mit Fleiß und Übung gelangt man zu einer makroskopischen Mikroskopie, wobei immer diese Teile des Exprimates aufgearbeitet werden, in welchen auch wirklich etwas zu erwarten ist.

Die Anfertigung von Präparaten aus dem diffusen Prostatasekret besonders für Gramfärbung ist sehr schwierig wegen der ausfallenden, sich sehr gut färbenden Eiweißkörperchen. Um dicke Eiweißniederschläge zu vermeiden, gibt Picker einen Tropfen des Sekretes auf einen Objektträger, stellt dasselbe so schief, daß der Tropfen noch nicht abfließt und läßt ca. 5—10 Minuten sedimentieren. Wenn wir dann die obere klare Flüssigkeit mit Fließpapier absaugen, den inzwischen gebildeten Eiweißring an einer Stelle durchbrechen, die zelligen Elemente auf eine reine Stelle abfließen lassen, bekommen wir absolut klare Bilder.

Die im Urin schwimmenden Flocken entnehmen wir stets mit reiner, genügend weiter Pipette, saugen die Flüssigkeit mit geschnittenen Filterpapierstreifen sorgfältig weg, lassen die Flocken wenig antrocknen und breiten sie mit sterilen Präpariernadeln oder mit einem zweiten Objektträger dünn aus.

Das normale Samenblasensekret ist entweder wie gekochte Sagokörnchen, oder bildet zylindrische oder flache Würstchen, den Gängen der Samenblase entsprechend, die normalerweise ganz durchsichtig sind und nie Eiterkörper enthalten. Die minimalste weißliche grauliche Verfärbung weist schon auf eine Entzündung hin. Bei Entzündungen bekommen wir undurchsichtige Klümpchen oder durchsichtige Körner mit weiß-graubraunen Stippchen, evtl. haben die normal aussehenden Körnchen einen Eiterschwanz oder eine weißgraue Kappe. Im Prostatasaft oder filtrierten Urin lösen sich die normalen Teile vollkommen auf.

Für die Beurteilung nach dem palpatorischen Befunde gilt folgendes: Weder Größe noch Konsistenz der getasteten Organe entscheidet über Gesundheit oder Erkrankung, vielmehr wird dies durch die mikroskopische Untersuchung der topisch korrekt gewonnenen Sekrete entschieden. Normal sind die Adnexe, wenn sie beim Fehlen von Druckschmerzhaftigkeit keine Knoten, Verhärtungen aufweisen und in ihren einwandfrei gewonnenen Sekreten weder Eiterkörper noch Bakterien vorhanden sind.

Infektionsfrei oder im bakteriologischen Sinne geheilt sind die Adnexe, wenn in ihren Sekreten weder mikroskopisch noch im Wege der Kultur bei öfterer Untersuchung sich Bakterien nachweisen lassen, auch wenn in den Sekreten Eiterkörper und aus Eiterkörpern bestehende Filamente vorhanden sind.

Klinisch geheilt oder histologisch gesund sind die Adnexe, deren Sekrete bei weicher Konsistenz und Druckschmerzlosigkeit normal aussehen und bei vollständigem Fehlen von Bakterien höchstens vereinzelte

Eiterkörper und kleinste Filamente mit ein paar Eiterkörpern aufweisen.

Bei allen, auch den geringfügigsten entzündlichen Adnexerkrankungen ist Eiter im Urin vorhanden, auch wenn der Urin glänzend klar ist. Am leichtesten gelingt sein Nachweis mittels der Donneschen Eiterprobe. Zu 5—6 ccm Urin werden in einem Reagensröhrchen 8—10 Tropfen 20 proz. Kalilauge gegeben, wodurch die Eiterkörper aufgelöst werden. Es entsteht eine gallertartige Flüssigkeit, in welcher die durch Schütteln entstandenen Luftbläschen nicht oder nur schwer aufsteigen können. Bei den minimalsten Eiterspuren des zweiten und dritten Urins besteht (bei Ausschluß von Cystitis und Pyelitis) ein Verdacht einer Adnexerkrankung.

Die Auffassung, daß die Gonokokken nur in Phagocytose, id est in den Eiterzellen vorkommen, ist gänzlich falsch. In chronischen Fällen gewöhnt sich die Harnröhrenschleimhaut an eine gewisse Zahl von Gonokokken oder andere Bakterien und antwortet auf ihr Vorhandensein nur mit Schleimbildung. In diesen schleimigen Sekreten können jedoch sehr viel Bakterien sein. Solche Präparate sind im Mikroskop eingestellt. Ein Ausflußrezidiv mit den gewohnten Entzündungserscheinungen und Auftreten von Bakterien in Phagocytose wird in diesen Fällen nur dann beobachtet, wenn durch irgendeinen Anlaß aus den Retentionsherden ein großer Nachschub von Bakterien stattfindet (Excessus, instrumenteller Eingriff, Pollutionen). Diese Exacerbationen vergehen sehr bald und leicht, und ein großer Teil der „Abortivkuren" gehört hierher, es genügt ja oft eine einzige Durchspülung oder ein paar kleine Spritzen, um wieder Stillstand der Entzündung der Harnröhrenschleimhaut herbeizuführen.

Es ist verhängnisvoll, daß die Gonorrhöe für die meisten Ärzte als eine Erkrankung der Harnröhrenschleimhaut gilt und so auch behandelt wird. Diese Auffassung hat ihren Kulminationspunkt in Oberländer und seiner Schule, und in den verschiedenen Instillationen und Ätzungen erreicht.

Wenn eine Gonorrhöe trotz der Behandlung nicht glatt, in kurzer Zeit abheilt, dann sind unbedingt Retentionsherde vorhanden, die durch die topische Diagnose herauszufinden sind und dann kausal behandelt werden müssen. Die Spülungen mit antiseptischen Flüssigkeiten wirken weder auf infizierte Littrésche Drüsen noch auf infizierte Samenblasen und Ampullen, und ihre Aufgabe und Wirkung ist nur die Reinhaltung der Harnröhre und Verhinderung der Durchgangsinfektion. Dasselbe gilt von den verschiedensten Harnantisepticis, Balsamicis, Vaccinen und Hitzeapplikation, die alle nur als willkommene Unterstützung zu der vorläufig einzig rationellen und begründeten natürlichen Behandlung, zur systematischen Entleerung der Sekrete der erkrankten Drüsen



durch den Fingerdruck genommen werden können, deren Wirkung sich in der Besserung der Abfluß- und Zirkulationsverhältnisse äußert und welches Verfahren der aseptischen Wundbehandlung ganz analog ist.

Die Behandlung besteht je nach dem Resultat der topischen Diagnose in der Beseitigung einer evtl. Nierenkrankheit durch die Nierenbeckenwaschung oder chirurgischen Eingriff. Bei Erkrankungen der Adnexe systematische Entleerungen der stauenden Sekrete mit nachfolgenden Blasenspülungen ohne Katheter, wobei zur Verhütung der Durchgangsinfektion drei- bis fünfmal täglich mit einer milden antiseptischen Lösung gespritzt wird; für die vordere Harnröhre Dilatation, Massage, Spülungen, evtl. endoskopische Eingriffe und Hitzebehandlung. Instillationen verwendet Picker überhaupt nicht, teils weil sie durch baktericide Wirkung den Nachweis der Bakterien erschweren, teils weil sie das Bild des Urins unnötig verändern. Sie geben zwar mehr Sekret, aber ganz fremder Natur.

Bei bakteriellen Erkrankungen des männlichen Urogenitalsystems kann man die Bakterien unbedingt nachweisen, wenn man jede lokale antiseptische Behandlung einstellt und nach kräftiger Massage oder Coitus condomatus die descendierende Vermehrung freigibt. „Unter deszendierender Vermehrung der Bakterien versteht Picker das numerische Anwachsen der aus einem drüsigen Adnexe ausgeschiedenen und durch den abhängigen Schleimhauttrakt sich entleerenden Bakterien während ihres Durchganges durch denselben.“ Dergestalt ist für sämtliche Bakterien des Urogenitaltraktus der beste Thermostat und Nährboden die Urethra selbst.

Unheilbare Gonorrhöe existiert beim Manne nicht. Die unheilbar und refraktär bezeichneten Fälle beruhen auf ungenügenden anatomischen und bakteriologischen Kenntnissen und sind Folgen einer irrationellen Therapie.

Für den generellen Nachweis der Bakterien ist die Pappenheim-Krystallowitzfarbe am besten geeignet, weil nur die Bakterien rot gefärbt werden und Eiterkörper, Epithelien und Spermatozoen verschieden gefärbt erscheinen. Zur Entscheidung der Art der gefundenen Bakterien sollte von der Gramfärbung mehr Gebrauch gemacht werden, und ich würde Ihnen raten, stets mit gleichzeitig aufgetragenen und mitgefärbten Coli- und Staphylokokken als Kontrolle zu arbeiten, wie ich das von Professor Michaelis gelernt habe.

Meine Herren, der Zweck meines heutigen Vortrages war, die Aufmerksamkeit auf die Arbeiten Pickers zu lenken, die nach meinen Nachuntersuchungen und Erfahrungen die einzige Möglichkeit einer objektiven und reellen wissenschaftlichen Arbeit in der Gonorrhöepraxis bieten.

Pickers zusammenfassendes Buch erscheint in der nächsten Zeit und wird die Anatomie, Pathologie, Diagnose, Klinik und Therapie der bakteriellen Erkrankungen des Genitaltraktus ausführlich behandeln.

Ich glaube und hoffe, meine Herren, daß die nächste Zukunft einen enormen Aufschwung der Gonorrhöeforschung bringen wird und vielleicht gelingt es bald, eine generelle Therapie für die Gonorrhöe zu finden.

Pickers Arbeiten über die Pathologie der Gonorrhöe, die Samenblase und topische Diagnose bleiben auch dann immer grundlegend für die Diagnostik der bakteriellen Erkrankungen des männlichen Urogenitaltraktes und bilden eine Brücke und den ersten Schritt zur ernsten Bekämpfung der Gonorrhöe.

Diskussion.

Herr **Rock**-Troppau. Zu Balogs Bemerkungen über die therapeutische Massage möchte ich an die Arbeiten Jadassohns erinnern, der ein Gegner der Massage ist, weil in geschlossenen Räumen Gonokokken meistens von selbst zugrunde gehen.

Herr **Reisz**-Budapest (Klinik Nékám) weist auf die großen Verdienste Pickers hin, besonders über die Anatomie des Samenbläschengangssystems, kann aber nicht übereinstimmen damit, daß 3 Tage post infectionem schon Gonokokken aus der Prostata exprimiert werden können, da bei der Expression doch auch die in den Morgagnischen Lacunen und Littréschen Drüsen befindlichen Gonokokken mitgeschleppt werden können. Seine Expressionsmethode leistet äußerst vorzügliche Dienste, nur wird die Behandlung der vorderen Harnröhre ein wenig vernachlässigt.

Herr **Delbanco**-Hamburg und weitere Redner lehnen sich gegen den einseitigen vom Vortr. geäußerten Standpunkt auf, welcher die Samenblase zum End- und Ausgangspunkt der chronischen Gonorrhöe des Mannes macht. Delbanco verweist auf seinen Aufsatz in Nr. 19 der Dermatol. Wochenschr. 72.

Herr **Hell**-Kiel betont den auch sonst anerkannten großen Wert der topischen Diagnose der Gonorrhöe. Er hält es für sehr verdienstvoll, daß der Vortr. durch Demonstration zahlreicher Präparate die Aufmerksamkeit auf die besonders schwere Veränderung an den Samenblasen lenkt. Doch kann er sich der therapeutischen Schlußfolgerung des Vortr. nicht anschließen. Er hält vielmehr den großen Wert der Injektionsbehandlung mit den Silber-Eiweißpräparaten bei Erkrankung der Anterior- sowie der Argentuminstallation bei der Posteriorerkrankung für sicher bewiesen.

---

24. Herr **Stümpke**-Hannover: **Ulcus-molle-Vaccine.**

Jeder Praktiker kennt die Schwierigkeiten, die vielfach der schnellen Abheilung von Ulcera mollia unter der Applikation lokaler Antiseptica im Wege stehen. Es war daher kein Wunder, daß entsprechend den mancherlei Erfahrungen auf anderen Gebieten, Gonorrhöe, Furunkulose, Impetigines, der Versuch gemacht wurde, auch hier mit anderen Mitteln helfend einzugreifen, die in der Richtung jetzt beliebter Methoden liegen. Man hat, wie Sie wissen, m. H., sich der hier zur Debatte stehen-



den Proteinkörper bedient, man hat Ulcera mollia mit Terpentin, Milch, Aolan behandelt, und z. T. auch mit gutem Erfolg, was ich ganz besonders für das erstere hervorheben möchte.

Aber auch Methoden aus jener Gruppe, die man vielleicht als spezifisch, oder wenigstens als mit einer gewissen spezifischen Komponente versehen, ansehen darf, sind, wenn auch nicht häufig, versucht.

So hat z. B. auf Anregung Brucks Tetsuta Ito aus der Breslauer Universitätsklinik 1913 im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **116**, 341, 1913, klinische und bakteriologisch-serologische Studien über Ulcus molle und Ducreysche Streptobacillen veröffentlicht und bei dieser Gelegenheit über eine Streptobacillen-Vaccinebehandlung berichtet, die bei den Schankerbubonen schnelle und gute Resultate liefert. In anderer Weise ist Reenstierna-Stockholm vorgegangen, der im vorigen Jahre in der Münch. med. Wochenschr. (1920, Nr. 31, S. 895) ein Serum gegen weichen Schanker, insbesondere dessen Bubonen empfiehlt und dabei in der Weise verfährt, daß er großen Schafböcken mittels intravenöser Injektion in steigender Dosis lebende und abgetötete Streptobacillenkulturen verabfolgt: Das auf diese Weise erhaltene Serum soll Komplementablenkung mit Ducreyschen Bacillen geben; therapeutisch ausprobiert ist es an etwa 100 Fällen des Karolinischen Instituts in Stockholm bei Bubonen, die größtenteils mit Ulcera mollia vergesellschaftet waren. Reenstierna will mit dieser Methode — es kamen 2, höchstens 3 Injektionen in Frage — die Behandlungszeit für Bubonen von 4 Wochen und darüber auf etwas über 1 Woche herabgesetzt haben. Diese Methode ist meines Wissens bis jetzt nicht nachgeprüft worden. Aber ganz abgesehen davon erscheint mir a priori, zumal unter unseren heutigen Verhältnissen, die Ausführung nicht gerade einfach.

Aber auch die aktive Immunisierung im Sinne der üblichen Vaccinetherapie scheint gerade bei den Ulcera mollia auf Schwierigkeiten zu stoßen, die sicher auch erklären, warum die Arbeiten von Ito keinen weiteren Anklang gefunden haben. Das große Hindernis liegt nämlich, was auch wir leider haben durchkosten müssen, in der Gewinnung einer einwandfreien Kultur. Nach Ito empfiehlt sich defibriniertes Blut am besten als Streptobacillennährboden, als flüssige Nährböden kommen nach ihm ganz besonders Blutbouillonmischungen in Frage. Herr Kollege Zupitza vom Sächsischen Serumwerk in Dresden, der mir freundlicherweise bei meinen diesbezüglichen Versuchen sehr behilflich war — ich sandte ihm fortlaufend Ausgangsmaterial —, arbeitet in der Hauptsache mit Blutagar. Messerschmidt-Hannover, mit dem ich seit einiger Zeit ebenfalls dieses Problem bearbeite, hat eine Zeitlang Reinkulturen von unserem Ulcus-molle-Material zustande gebracht, und zwar ist er bezüglich der Technik folgendermaßen vorgegangen:



Das Geschwür wurde bei dem Kranken durch Waschen mittels feuchter Wattetupfer gründlichst gereinigt, so daß der Geschwürsgrund sauber und leicht blutend zutage trat. Dann erfolgte teils direkte Entnahme der Granulationsmassen mittels starken Platindrahtes, teils Einlegen von Novocaintupfern und tiefgreifendes Auskratzen der Granulationen mittels Platinlöffels nach Eintreten der Anästhesie.

Das so gewonnene Material wurde auf Blutplatten gleichmäßig verteilt, und zwar auf mindestens drei für jeden Patienten.

Die Blutplatten bestanden aus gewöhnlichem Nähragar mit Zusatz von 1—10% Menschen- bzw. Kaninchenblut. Zumeist wurde das Material ausgebreitet auf je einer Blutplatte mit 1%, 5% und 10% Blutgehalt.

Die Bebrütung fand statt bei 37° während 48—96 Stunden.

Als „verdächtig“ wurden Kolonien angesprochen, die sich mittels Platindrahtes auf dem Nährboden verschieben ließen und schlecht am Draht haftenblieben. Derartige Kolonien wurden — ebenso wie andere, die äußerlich verdächtig erschienen — auf neue Blut- und Nähragarplatten verimpft. Es erfolgte dann erneute Bebrütung während einiger Tage. Die weitere Untersuchung dieser Platten umfaßte nur die auf Nähragar nicht gewachsenen Arten, die aber auf Blutagar ausgekeimt waren.

Als Forderung für die Identität für die Ducreyschen Bacillen wurde verlangt: Gramnegativ; Lagerung als Streptobacillen; kein Wachstum auf blutfreien Nährböden. Untersucht wurden im ganzen 26 Fälle.

Als Ergebnis wäre bei diesen Untersuchungen zu buchen, daß ein einwandfreier kultureller Nachweis nur dreimal gelang. Im übrigen fanden sich fünfmal echte Diphtheriebacillen. (Vgl. die Arbeit von Kromayer in der Dermatol. Wochenschr. 1920.) Die Tierpathogenität wurde zweimal (Meerschweinchen) geprüft und war vorhanden. (Nebennieren braunrot.) Der sonstige Gehalt an Bakterien war reich und mannigfaltig: Strepthotricheen, Streptokokken, Staphylokokken und viele sonstige nicht näher geprüfte Arten.

Die Haltbarkeit der isolierten Ducreyschen Bacillen war gering. Die Kulturen starben nach einigen Tagen ab und neue Überimpfungen gingen nicht an.

Was die Herstellung des Impfstoffes anbelangt, so wurde der Bakterienrasen abgeschabt und in physiologischer Kochsalzlösung gleichmäßig verteilt; Körnelung war nicht zu vermeiden trotz Schüttelns mit Glasperlen. Es erfolgte dann Erhitzung auf 65° ca. $^1/_2$ Stunde, dann Zusatz gleicher Mengen von 1 proz. Carbolsäure in physiologischer Salzlösung. Das Auszählen der Keime ergab im Kubikzentimeter etwa 10 000 000. Außerdem erfolgte Sterilitätsprüfung.

Wir haben die Ulcus-molle-Vaccine sowohl intramuskulär wie intravenös gegeben: Wir fingen gewöhnlich mit der Dosis 0,1 an und gingen



über die Dosis 0,5 nicht hinaus. Im allgemeinen wurden die Einspritzungen ohne nennenswerte Beeinträchtigungen des Allgemeinbefindens vertragen, gelegentlich wurden Temperatursteigerungen beobachtet, die aber nicht wesentlich über 38° hinausgingen. Lokalbehandlung fand während der Vaccineinjektion nicht statt. Die klinischen Wirkungen dieser Vaccinetherapie waren nicht zu verkennen: Die Geschwüre begannen schon nach der 1. und 2. Einspritzung sich zu reinigen, im allgemeinen waren wir nicht gezwungen, über drei, höchstens vier Gaben hinauszugehen. Der Zwischenraum zwischen den einzelnen Vaccineapplikationen betrug 3—4 Tage, im übrigen hielten wir uns bezüglich Steigerung der Dosis usw. an die auch sonst üblichen Gepflogenheiten.

Waren die Ulcera mollia ihres spezifischen Charakters entkleidet, so haben wir zum Schluß noch kürzere Zeit eine indifferente Salbe gegeben, z. B. eine 3proz. Borsalbe, die natürlich als Heilfaktor nicht mehr in Frage kam. In einem Falle sahen wir ein auffallend schnelles Zurückgehen einer gleichzeitig vorhandenen entzündlichen Phimose und ebenso unmittelbaren Abfall der in diesem Falle vorhandenen Temperatur von 40° auf 37,8°; dagegen war die Einwirkung auf die Bubonen nicht eindeutig, was allerdings zu Schlüssen nicht berechtigt, da wir in dieser Zeit, wie das ja häufiger zu gehen pflegt, verhältnismäßig wenig Bubomaterial zur Verfügung hatten. — Endlich möchte ich noch erwähnen, daß wir zum Schluß unserer Untersuchungen auch mit Mischvaccinen arbeiteten, deren Erfolge nach unseren Eindrücken nicht an die mit reinen Vaccinen erzielten heranreichten. Allerdings waren es nur noch verhältnismäßig wenige Fälle, die wir auf diese Weise behandelten. — Wir sind weit entfernt davon, die vorgetragene Methode etwa zur allgemeinen Anwendung empfehlen zu wollen; dazu sind die Schwierigkeiten des Verfahrens, wenigstens nach unserer Erfahrung und im jetzigen Moment, noch zu groß. Auf alle Fälle erschien es mir aber ratsam, über unsere Beobachtungen hier in Ihrem Kreis Mitteilung zu machen, schon um Gelegenheit zu geben, das Verfahren nachzuprüfen und so vielleicht die Möglichkeit zu erhalten, hierin jetzt noch vorhandene Hemmungen, die ja, wie aus unseren Ausführungen hervorgeht, in der Hauptsache in der Gewinnung von Kulturen liegen, aus dem Wege zu räumen.

---

25. Herren **Heller** und **Sprinz**-Berlin: **Untersuchungen zur vergleichenden und pathologischen Anatomie des Colliculus seminalis.**

Die Ausbildung der Irrigationsendoskopie der hinteren Harnröhre nach Hans Goldschmidt hat den Samenhügel zu einem leicht sichtbaren Organ gemacht. Die farbenprächtigen, vielfach wechselnden



Bilder haben viele Ärzte veranlaßt, in leichten Abweichungen von der Norm das pathologische Substrat für das Heer allgemeiner und lokaler, funktioneller und neurasthenischer Störungen zu erblicken, die bei vielen an Erkrankungen der hinteren Harnröhre leidenden Männern sich finden. Eine operative Polypragmasie ist die unerwünschte Folge gewesen; in Amerika ist man vor der Entfernung des Samenhügels nicht zurückgeschreckt. Die Erforschung der pathologischen Anatomie des Colliculus seminalis ist im Gegensatz zu der Fülle der klinischen Arbeiten bisher kaum begonnen worden. Heller und Sprinz haben bereits 1914 über ihre Befunde berichtet; Heller hat seit einigen Jahren die Untersuchungen fortgesetzt. Die Einzelergebnisse der Forschung eignen sich nicht zum Referat. Die Verff. besprechen die Anatomie des Samenhügels; sie weisen auf die Häufigkeit von zottenartig hervorragenden Abschnürungen der normalen Schleimhaut hin, die im Endoskop sich häufig als polypöse Wucherungen imponiert haben. Bemerkenswert sind Untersuchungen über die Entstehung von Corpora amylacea in den unmittelbar unter der Colliculusschleimhaut gelegenen Drüsenabschnitten. Interessant ist auch das wechselvolle Verhalten des kavernösen Gewebes. Bei jeder Untersuchung des Samenhügels ist zu berücksichtigen, daß Querschnitte je nach ihrer Lage ganz verschiedene Bilder geben; es sind z. B. die Cristae des Colliculus viel ärmer an Drüsen als die zentralen Teile, die den Utriculus masculinus in sich schließen, und erinnern dadurch mehr an sklerosierte Partien. Der Utriculus selbst hat eine stets wechselnde Form. Sein Lumen ist durch die Ausbildung von Buchten, sekundären seitlichen Drüsenwucherungen, polymorph gestaltet. Heller und Sprinz zeigen an Längs- und Querschnitten interessante Einzelheiten zur Anatomie des Colliculus des Hundes, chinesischen Wolfes, Kapuziner- und Hulmanaffen. Auffallend ist das Fehlen der Bildung von Corpora amylacea bei den Tieren sowie die innere Ausbildung des kavernösen Gewebes bei den Hulmanaffen. Eine bisher unbekannte Folgeerscheinung der Kastration am Colliculus seminalis konnte Heller für Rinder, Schweine, Schafe nachweisen. In eigenartiger Weise, durch Schwund des Utriculus, der Drüsen des Colliculus und der zur Prostata gehörenden, in der Nachbarschaft des Samenhügels gelegenen Drüsengebilde sowie durch Änderungen der Schleimhautoberfläche ändert sich das anatomische Bild des Kastraten in ganz eigenartiger Weise. Es werden sodann die makroskopischen und mikroskopischen Bilder von folgenden Erkrankungen gezeigt: Cystenbildung des Utriculus (3 Fälle); in einem Fall war der Utriculus zu einer gewaltigen Cyste umgewandelt, Adenom der Colliculusdrüsen mit Cystenbildung bei einem neugeborenen Kinde; Polyp des Colliculus (2 Beobachtungen, von denen die eine ein Fibroadenom darstellt); einfache und gonorrhoische Entzündung des Colli-



culus seminalis; die Beschränkung der Gonorrhöe auf oberflächliche Herde war bemerkenswert; Malakoplakie der Blase mit Cystenbildung im Utriculus; Abscesse im Colliculus mit Einschmelzung weiter Gewebsstrecken; die verschiedenen Formen der Tuberkulose mit großen Käseherden, Tuberkelbildung in den Wänden des Ductus ejaculatorius, isolierte Tuberkelbildung im Colliculus. Die klinischen Formen der Tuberkulose werden an makroskopischen Bildern demonstriert. Einen seltenen Fall stellt die Bildung eines Steines im Utriculus dar; der Ausgangspunkt der Steinbildung wird in eigentümlich geformten, zweifellos schon mit besonderen Stoffen imprägnierten Gerinnseln des Utriculus, die gezeigt wurden, gesehen. Eine große Zahl von makroskopischen Bildern demonstrieren das Verhalten des Colliculus seminalis bei Atrophie und Hypertrophie der Prostata. Während die Kastration einen gewaltigen Einfluß auf die Form und das mikroskopische Bild des Samenhügels ausübt, scheint, wenigstens makroskopisch, der Colliculus nur insofern an den quantitativen Veränderungen der Prostata beteiligt zu sein, als er bei Verbiegungen und Knickungen der hinteren Harnröhre durch Prostataveränderungen sich passiv den veränderten lokalen Bedingungen unterwirft. Auch mikroskopisch ist bei Prostatahypertrophie, abgesehen von einer sehr starken Vermehrung der Prostatakörperchen, keine Gestaltsveränderung des Samenhügels festzustellen; Atrophiefälle konnten bisher mikroskopisch nicht untersucht werden.

(Die ausführliche Veröffentlichung der Arbeit mit 51 Abbildungen ist in der Zeitschrift für urologische Chirurgie 7, Heft 6 erfolgt.)

Vorträge über **Hautkrankheiten.**

26. Herr **Rost**-Freiburg i. Br.: **Versuch einer Einteilung der Hautkrankheiten auf kausalgenetischer Grundlage**[1]).

Die Frage stellen, ob das Bedürfnis nach Einteilung der Hautkrankheiten von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus besteht, heißt, indem sie gestellt wird, sie bereits bejahen.

Zunächst sprechen schon rein praktische Gründe dafür; insbesondere didaktische: Wenn auch jede Einteilung der Eigenart und Mannigfaltigkeit des biologischen Geschehens gegenüber letzten Endes etwas Gezwungenes an sich hat, so braucht der Lernende doch einen Wegweiser, einen Anhalt, um sich durch die auf ihn verwirrend wirkende

[1]) Auf dem D. D. Kongreß auszugsweise vorgetragen. Ein Teil der vorliegenden Ausführungen wurde im Schlußwort des Ref. gebracht.



Fülle der Begriffe und Eindrücke durchzufinden. Das gilt in besonderem Maße für die Dermatologie, wo bis heute die Ansätze zu einer einheitlichen Namengebung der einzelnen Krankheitsbilder und Gruppen keine allgemeine Beachtung gefunden haben.

Es hängt dies selbstverständlich mit der späten Entwicklung unseres Faches als Sondergebiet der Medizin zusammen. Es hat ja nicht an Versuchen zu Einteilungen, und damit zu größerer Klarheit zu kommen, gefehlt, ich erwähne hier besonders Jadassohn (Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse 1, 4, S. 271). Die neueren und neuesten Lehrbücher verzichten meist auf jede größere Einteilung, fassen höchstens gewisse Hauptgruppen zusammen (Wolff-Mulzer, Jesionek). Am weitesten ist noch Darier gegangen, dessen Einteilungsprinzip ich als bekannt voraussetze, das den Autor offensichtlich aber selbst nicht befriedigt. Während demgegenüber Brocq auf jede Einteilung verzichtet und lediglich dem Alphabet nach die einzelnen Morphen aufführt.

Und doch hat die Dermatologie heute allen Anlaß, die Frage der Einteilung nicht außer acht zu lassen. Der Umstand, daß unser Fach ein wichtiges Lehr- und Prüfungsfach geworden ist, sollte uns antreiben, unsere Lehrmethoden, und dazu gehört auch eine brauchbare Einteilung, zu vervollkommnen. Wir werden dann von selbst dazu kommen, in den klinischen Vorlesungen eine gewisse Systematik der Hautkrankheiten zu bringen und so dem Lernenden das Einarbeiten und Hineindenken in das ihm ganz fremde Gebiet wesentlich erleichtern. Daß dies tatsächlich der Fall ist, wird am besten der ermessen können, der sich bisher schon bemüht hat, systematische Vorlesungen zu halten. Jedenfalls sprechen die von mir hiermit gemachten Erfahrungen durchaus dafür.

Neben den didaktischen Gesichtspunkten stehen aber, so scheint mir, nicht minder wichtig wissenschaftliche: Jede Einteilung zwingt zu einer Stellungnahme des einzelnen Forschers, zu einer Prüfung des gesamten klinisch-morphologischen Komplexes der einzelnen Erkrankung gegenüber der Ätiologie im weitesten Sinne.

Es leuchtet ohne weiteres ein, daß nicht nur in bezug auf die Abgrenzung verwandter oder verwandt scheinender neue Gesichtspunkte auftauchen, sondern daß u. a. auch viel weittragendere Fragen angeregt werden. Als weiterer, sehr wesentlicher Gesichtspunkt kommt hinzu, daß die heutige Terminologie und Einteilung der Hautkrankheiten fast durchweg noch in den althergebrachten Bahnen sich bewegt und den Anschluß an die neueren Einteilungs- und Benennungsbestrebungen der Pathologen kaum in nennenswertem Umfange oder allgemein anerkannter Weise vollzogen hat.

In dieser Erkenntnis glaubte ich, nach längerer Beschäftigung mit dem vorliegenden Problem, trotz mancher Bedenken den Versuch einer

Gruppierung bzw. Neueinteilung der Hautkrankheiten versuchen sollen. Angeregt hierzu wurde ich wesentlich durch die verdienstvollen Arbeiten und Bestrebungen Aschoffs, dessen Einteilung der Nieren-, Lungen-, Herz- usw. Erkrankungen mehr und mehr Anerkennung finden und auf die unten noch zurückzukommen sein wird. Hinzu kamen die Erfahrungen und Eindrücke, die ich gelegentlich meiner beratenden Mitarbeit bei der Neubearbeitung des Kapitels „Haut" durch Jores in Aschoffs pathologischer Anatomie sammeln konnte.

Bei eingehender Beschäftigung ergab sich bald die Notwendigkeit, neben dem morphologischen Gesichtspunkt auch den ätiologischen mit in den Kreis der Betrachtungen einzubeziehen, und es ergab sich schließlich, daß eine Einteilung lediglich vom ätiologischen oder richtiger vom kausalgenetischen Standpunkte aus nicht unbefriedigend durchgeführt werden kann. Ein Prinzip, das bereits Jadassohn (a. a. O.) als das am meisten Erstrebenswerte bezeichnet.

Wenn die Medizin — als Teil der Naturwissenschaft — überhaupt als Wissenschaft bestehen will, wird sie dauernd sich bemühen müssen, nach der Auffindung der Ordnung im Sein und Geschehen der von ihr als Wirklichkeit vorausgesetzten Außenwelt zu streben, soweit ihr Gebiet in Frage kommt. Kausale Zusammenhänge bilden somit ihr Ziel (Verweyen). Es erscheint nicht zwecklos, einleitend auf diesen in das Gebiet der Philosophie zurückgehenden Kernpunkt aufmerksam zu machen. Hat doch das Problem der Kausalität noch in neuerer Zeit den Gegenstand lebhafter Erörterungen in der medizinischen Fachpresse gebildet. Es kann nicht unsere Absicht sein, näher hier auf diese Dinge einzugehen, noch Stellung für und wider in der Frage, ob Kausalismus oder Konditionismus, zu nehmen[1]). Aber für das vorliegende Thema ist es wichtig, zu betonen, daß der in Anlehnung an Mach, v. Kries, von Verworn, Ribbert, v. Hansemann u. a. vertretene Konditionismus in mancher Richtung sehr fruchtbringend gewirkt hat. Vor allem dadurch, daß er einschärft auf die Vielheit der Bedingungen zu achten (Verweyen), die zum Zustandekommen eines Krankheitsbildes notwendige Voraussetzung sind. Und es herrscht heute darüber wohl kaum noch ein Zweifel, daß nie eine einzelne „Bedingung" als die Ursache (causa) eines Krankheitsprozesses anzusehen ist, sondern daß die Summe aller Momente, die bei jedem Krankheitsfalle zusammenwirken müssen, damit der Fall sein individuelles Gepräge erhält, als die Ursache (causa) für dieses angesehen werden muß. Es muß immer wieder darauf hingewiesen werden, daß das, was wir gemeinhin bei einem Krankheitsfall als Krankheitsbild einerseits und als „Ursache" (Ätiologie) andererseits be-

[1]) Siehe Lubarsch, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 1—2 und B. Fischer, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 35.



zeichnen, den tatsächlichen Verhältnissen in keiner Weise gerecht wird, und nur eine verhältnismäßig rohe oder unvollkommene Auswahl aus dem morphologischen (Symptomen-) und dem ätiologischen (Ursachen-) komplex darstellt. Diese „Typisierung" ist in gewissem Umfange notwendig, zu weitgehende „Individualisierung" würde jede Einteilung unmöglich machen. Es geht damit ähnlich wie in der Statistik: zu weit getriebene Unterteilungen (Individualisierung) lösen eine Statistik schließlich in eine Reihe von Einzelfällen auf, womit dann glücklich das Gegenteil von dem erreicht ist, was bezweckt war.

Gegenüber der älteren Anschauungsweise brachte der Konditionismus den großen Fortschritt, den wir oben näher gekennzeichnet haben. Um es nochmals kurz zu erläutern: Jeder Krankheitsfall ist klinisch ein Komplex von Vorgängen und Zuständen, er kommt zustande durch einen Komplex von Bedingungen. Das Krankheitsbild (Typus) wird gewonnen durch die Untersuchung darauf, welche Bedingungen regelmäßig vorhanden sein müssen, damit gerade dieses Krankheitsbild entsteht.

Dieser Untersuchungsvorgang soll als kausalgenetische Betrachtungsweise bezeichnet werden.

Wir schränken damit in gewissem Sinne zunächst den Begriff causa auf die Summe der für die Entstehung des einzelnen Krankheitsbildes als der Regel nach notwendigen (essentielle) Voraussetzungen (-Bedingungen) ein. Es sind das also solche, ohne deren Vorhandensein der Krankheitsprozeß sicher nicht zustande kommt. Sie sind als Hauptbedingungen ganz zutreffend bezeichnet worden. Das schließt selbstverständlich nicht aus, daß für den Einzelfall noch weitere (akzessorische) Momente (Nebenbedingungen) hinzukommen, diese werden sogar stets anzunehmen sein, sie geben diesem das individuelle Gepräge. Diese individuellen Momente lassen sich bis jetzt einteilungsmäßig im allgemeinen nicht gut fassen, wohl aber bis zu einem gewissen Grade graphisch andeuten, wie aus dem untenstehenden Schema ersichtlich ist[1]).

Es erhebt sich nun weiter die Frage, ob die zur Erzeugung eines Krankheitsbildes notwendigen, regelmäßig wiederkehrenden (essentiellen oder Haupt-) Bedingungen jede gleichwertig der anderen anzunehmen ist oder ob eine gewisse Abstufung in der Wertigkeit möglich ist.

Die Antwort wird nun m. E. dahin lauten müssen: Ein Einblick in das innerste Wesen jedes Krankheitsvorganges ist uns bisher ver-

[1]) Darum kann das, was dem einzelnen Krankheitsfall typisch ist, gelehrt und erlernt werden, das individuelle wird oft mehr „gefühlsmäßig" nur erfaßt werden können. Das ist das Geheimnis des „geborenen" bzw. des „großen" Arztes.



schlossen, wir sind daher auch nicht in der Lage, uns ein Urteil darüber zu bilden, einen wie großen Anteil der einzelnen Bedingung jeweils zukommt. Diese Feststellung mag manchem etwas weitgehend vorkommen, aber mir scheint bei aller Anerkennung dessen, was bis heute die Forschung geleistet hat, die Tatsache doch feststehend, daß bis heute der Lebensvorgang an sich und damit auch der krankhafte Lebensvorgang uns weitgehend unbekannt sind.

Die Hauptbedingungen sind also im wesentlichen einander gleichwertig anzusehen. Aufgabe der Forschung muß es sein, sie für jedes Krankheitsbild möglichst vollständig festzustellen. Daß wir heute davon noch weit entfernt sind, bedarf kaum der Erläuterung. Aber es ist doch wenigstens als Gewinn anzusehen, daß wir heute nicht mehr z. B. den Tuberkelbacillus als die Ursache irgendeines tuberkulösen Prozesses ansehen, sondern nur als eine Hauptbedingung von einer Anzahl bekannter und unbekannter, die zum Zustandekommen jenes notwendig sind.

Bei dieser Erkenntnis erscheint es fast unmöglich, zu einer Einteilung zu kommen. Streng logisch ist dies der Fall. Und doch wird der Versuch unternommen werden müssen, da wir der Mannigfaltigkeit des biologischen Geschehens gegenüber eine solche als „Verständigungsmittel“ unbedingt brauchen. Da unserer Erkenntnis der Einblick in das innerste Wesen der Vorgänge im Organismus, normaler wie pathologischer verschlossen ist, sind wir gezwungen, wie zuzugeben ist, mit einer gewissen Willkür uns an das — Wenige — zu halten, was wir sicher wissen oder mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit vermuten.

Es ergibt sich nun die Möglichkeit, die krankhaften Lebensvorgänge einzuteilen darnach, ob nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse, vorwiegend außerhalb des Organismus vorhandene oder entstandene Bedingungen oder im Organismus vorhandene oder entstandene Bedingungen als das für ihre Entstehung Wesentliche anzusehen sind.

Und gerade für die Dermatologie scheint mir die Möglichkeit, auf dem Wege dieser Betrachtungsweise zu einer brauchbaren Einteilung zu kommen, besonders gegeben. Ich möchte also vorschlagen, die Hautkrankheiten einzuteilen in die zwei Hauptgruppen: vorwiegend exogen und vorwiegend endogen bedingte. Über deren Benennung wird unten noch gesprochen werden.

Wer den obigen Ausführungen über die konditionale Betrachtungsweise beistimmt, wird ohne weiteres verstehen, warum ich vorwiegend exogen bzw. endogen sage. Die genannte Betrachtungsweise erfordert eben, bei jedem Krankheitsprozeß zu prüfen, inwieweit außerhalb und innerhalb des Organismus vorhandene oder entstandene Momente zusammenwirken müssen, damit das, was wir als Krankheitsbild (Typus) bezeichnen, zustande kommt. Darüber hinaus wird aber für



den einzelnen Krankheitsfall im Sinne der konditionistischen Auffassung zu prüfen sein, welche weiteren Bedingungen hinzukommen, um dem Einzelfalle das individuelle Gepräge zu geben; daß diese letztere Prüfung nur in beschränktem Umfange der Forschung zugänglich ist, wurde oben schon ausgedrückt; die Grenzen wissenschaftlicher Erkenntnismöglichkeit sind hier noch besonders eng.

Wie schon oben erwähnt, kann es nicht Aufgabe sein, auch diese (Neben-)Bedingungen für ein Einteilungsprinzip heranzuziehen, da allein schon die Variationsmöglichkeiten theoretisch und praktisch genommen unendlich groß sind, abgesehen von der oben gestreiften Schwierigkeit der Erkennung. Wohl aber wird für das einzelne Krankheitsbild untersucht werden müssen, ob es nach dem heutigen Stande der Erkenntnis als im wesentlichen (vorwiegend) exogen oder endogen bedingt anzusehen ist. In vielen Fällen wird sich diese Entscheidung ohne weiteres treffen lassen, in anderen Fällen, bei bisher ungeklärter Ätiologie wird im Sinne einer Arbeitshypothese nach Vermutungs- oder Wahrscheinlichkeitsgründen eine vorläufige Zuteilung stattzufinden haben (siehe auch unten S. 320). Das gleiche gilt auch für diejenigen Fälle, bei denen nach unseren heutigen Kenntnissen zu ihrem Zustandekommen exogene und endogene Momente in gleichem Umfange zusammenwirken müssen. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß es solche Fälle gibt (z. B. Hydroa vacciniformis : exogen : Licht, endogen : Überempfindlichkeit infolge Hämatoporphyrinbildung). Für diese Fälle wird eine gewisse Willkür in der Zuteilung nicht zu umgehen sein. Die Philosophie gestattet eine solche Willkür, wenn sie bewußt geschieht. Es müssen dann weitere Hilfsprinzipien hinzugenommen werden, um zu einer Einteilung zu gelangen.

Man muß sich stets vor Augen halten, daß eine Einteilung nie sich unterfangen darf, die Mannigfaltigkeit der Natur meistern zu wollen, sondern lediglich den Zweck zu erfüllen hat, ein Verständigungsmittel für uns Menschen den komplizierten Naturerscheinungen gegenüber zu sein. Dies geschieht dadurch, daß das, was bei einer gewissen Gruppe solcher Erscheinungen als das gemeinsame, typische, die Regel oder Ordnung erfaßt wird, herausgehoben und gesondert wird.

Letzten Endes ist jede Einteilung, jede Regel, jedes Axiom eine Hypothese. Darum sehe ich auch im vorliegenden Falle keinen Hinderungsgrund, im Sinne der Arbeitshypothese so, wie erwähnt, zu verfahren.

Für die exogenen Bedingungen möchte ich nun den Ausdruck „Noxen", für die endogenen „Disposition" vorschlagen. Es spielt bei den Noxen selbstverständlich keine Rolle, ob sie von außen die Haut angreifen (extern), oder auf dem Wege über die Blut-, Lymph- oder Nervenbahn von irgendeiner Einfallspforte aus dorthin gelangen (intern).

Die Einteilung der Noxen ergibt sich leicht, wie aus unten folgendem Schema ersichtlich [1]). Wir kommen noch hierauf zurück.

Für den Begriff Disposition können wir vom klinisch-dermatologischen Standpunkte aus den seitens der Pathologen (Rössle, Aschoffs Patholog. Anatomie) angenommenen, als „angeborene oder erworbene Veranlagung zur Erkrankung" bezeichneten Begriff voll übernehmen, wobei wir statt Veranlagung auch Bereitschaft sagen können. Auf Einzelheiten wird unten noch einzugehen sein.

Bezüglich der Dispositionen wären noch einige Feststellungen zu treffen:

Im Sinne unserer für die Hautkrankheiten aufgestellten Einteilung ist es ohne Belang, ob diese Dispositionen ihrerseits endogen oder exogen bedingt sind. Bei einem sog. „Ekzem" (Diabetid) bei Diabetes z. B. wird von uns nicht untersucht, ob dieser Diabetes endogen oder exogen (etwa infolge syphilit. Infektion, welche eine Pankreaserkrankung erzeugte) entstanden anzusehen ist. Wir betrachten diesen Krankheitszustand als das im Organismus vorhandene, welches die den Dermatologen interessierende Bereitschaft zu einem „Ekzem" u. a. bedingt. Wir schneiden also, wie die Philosophie sich ausdrückt, die „Kausalreihe" an dieser Stelle ab. Dies geschieht bewußt, und ist darum zulässig und notwendig, denn, wenn man diese Berechtigung bestreiten würde, müßte man alle Kausalreihen bis an ihr Ende verfolgen, das wäre ein unmögliches Beginnen und würde außerdem jede Einteilung wohl unmöglich machen.

Gibt man die Möglichkeit und Zweckmäßigkeit der Trennung der Hautkrankheiten in die zwei Hauptgruppen „Exogen" und „Endogen" entstandene zu, unter Verzicht selbstverständlich auf jede klinisch-morphologische Haupteinteilung, so ergibt sich zunächst schon als Gewinn, daß das ausschließlich morphologische Denken hiermit überwunden ist, an seine Stelle tritt „das Denken in Vorgängen" (Straub). Die kausal-genetische Betrachtungsweise ist es, welche Morphologie und Ätiologie (im weiteren Sinne!) miteinander verbindet. Es wäre damit in der Dermatologie nur das fortgeführt, was mit Einführung der Bakteriologie und Immunbiologie bereits begonnen hatte und heute zu dem eigenartigen Zustand der Krankheitseinteilungen in den Lehrbüchern geführt hat, wo zwei verschiedene Prinzipien, das morphologische und das ätiologische, nebeneinander bestehen. (Siehe Darier.) Einen sehr beachtenswerten Fortschritt in dieser Richtung

[1]) Zusatz bei der Korrektur: Einem Briefe Ernst Haeckels über „Virchows Colleg" entnehme ich folgende Stelle: „... die äußeren Krankheitserscheinungen sind vielmehr nur die Äußerungen der normalen Lebenskraft, welche sie als Reaktion gegen die von außen einwirkenden ihr entgegentretenden äußeren Krankheitsreize (Noxae) ausübt." (Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1338.)



bedeutet Jesioneks Biologie der Haut, die ausschließlich den funktionellen Charakter der einzelnen Krankheiten der Haut zugrunde legt, aber zu einer eigentlichen Systematik deshalb nicht kommt, da Jesionek den Entzündungsbegriff als Einteilungsmerkmal beibehalten hat (siehe unten). Große Gebiete sind ja heute schon ätiologisch umrissen und ausgebaut, so die Pyodermien (Jadassohn), Tuberkulosen (Lewandowsky), Mycosen (Bloch, Stein u. a.). Bei anderen ist die Stellungnahme der Forschung zwar noch nicht endgültig, aber für die Mehrzahl doch wohl so weit wenigstens geklärt, daß über die vorwiegend endogene oder exogene Natur erhebliche Zweifel nicht mehr bestehen.

Im Zusammenhang mit der Entwicklung aus der Morphologie heraus steht es nun, daß uns für die Benennung der beiden von mir formulierten Krankheitsgruppen keine Bezeichnung zur Verfügung steht. Es läge nahe, den Begriff „Exo- bzw. Endodermatosen" zu prägen.

Die Einführung dieser Bezeichnung, die — ob überhaupt philologisch richtig gebildet, mag dahingestellt bleiben — stark von der bisher üblichen Nomenklatur abweicht, hat noch einen weiteren Nachteil insofern, als sie uns von der in der modernen Pathologie üblichen bzw. sich mehr und mehr durchsetzenden Nomenklatur wegführt. Ich habe es eingangs aber gerade als einen Mangel unserer bisherigen Benennung bezeichnet, daß sie so wenig mit der vorgenannten übereinstimmt. Wir haben also zu untersuchen, ob sich nicht diese Übereinstimmung erzielen läßt. Die Möglichkeit hierzu ist, wie mir scheint, gerade auf dem Boden der kausalgenetischen Betrachtungsweise gegeben. Es wurde mir beim Durchdenken dieses Problems immer klarer, daß sie nur dann durchführbar ist, wenn wir uns entschließen, mit dem Begriffe „Entzündung" als Einteilungsmerkmal aufzuräumen. Es scheint an der Zeit, daß dieser Begriff, unter dem jeder sich etwas anderes vorstellt, der Kliniker etwas anderes wie der Pathologe, der klinisch etwas ganz anderes bedeutet wie anatomisch bzw. histologisch, endlich verschwindet. Entzündung ist ein Vorgang, in dessen innerstes Wesen wir nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse keinen Einblick haben und voraussichtlich auch noch für lange Zeit hinaus nicht haben werden. Macht man sich diesen Standpunkt zu eigen, so wird man diesen Begriff trachten müssen, weitgehendst zu eliminieren, da seine Anwendung notwendig zu Unklarheit und Verwirrung führen muß (siehe auch Aschoff, Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 68, ferner Herxheimer, ibid. 65). In den Kreisen der Pathologen setzt sich auf Grund der Forschungen des letzten Jahrzehntes diese Ansicht mehr und mehr durch. Und es scheint mir an der Zeit, daß auch die Dermatologie ernstlich sich mit diesem



Problem beschäftigt. Es mag manchen auf den ersten Blick befremdlich und unangenehm sein, liebgewordene Begriffe und Vorstellungen fallen lassen zu müssen. Aber auch wir werden uns der Entwicklung nicht entgegenstemmen können.

Und dieser Fortschritt besteht, wie oben bereits angedeutet wurde darin, daß wir das Krankheitsbild nicht als ein Morphe auffassen, sondern als einen Vorgang, also eine „funktionelle" Betrachtungsweise aufnehmen. Damit wird die Morphe, die sich makroskopisch im klinischen und pathologisch-anatomischen, mikroskopisch im histologischen Befund[1]) kundgibt, nicht in ihrer Bedeutung herabgesetzt. Ihr Studium bleibt notwendig als Grundlage bestehen, aber wir müssen uns bewußt sein, daß der an irgendeinem Zeitpunkt erhobene Befund lediglich ein Augenblicksbild (eine Art Momentphotographie) des Krankheitsablaufes, also eines Vorganges abgibt. Und die Klinik hat dem ja schon immer insofern Rechnung getragen, als sie beim Studium oder der Beschreibung eines Krankheitsbildes den Verlauf stets berücksichtigt hat.

Es erhebt sich nun die Frage, was soll an die Stelle des eliminierten Entzündungsbegriffes treten. Da führt uns die kausalgenetische Betrachtungsweise weiter: Es leuchtet wohl ohne weiteres ein, daß eine sog. „Entzündung" der Haut, hervorgerufen z. B. durch ein „reizendes" Arzneimittel (Jod, Canthariden u. a.) hinsichtlich des innersten Wesens dieses „Entzündungsvorganges" etwas ganz anderes sein muß als eine „Entzündung", wie sie z. B. ein sog. „akutes Ekzem" darstellt. Morphologisch-klinisch und histologisch sehen sich ja diese beiden Krankheitsbilder außerordentlich ähnlich, so ähnlich, daß von ihrer Verwechslung und Vermischung die unglückselige Ekzemauffassung der Hebraschen Schule ihren Ausgang genommen hat, siehe z. B. Ehrmann, Atlas der Hautkrankheiten 1912, S. 7. Und doch sind sie, das wird jetzt wohl jedem klar werden, fundamental voneinander verschieden, wenn man sie als Vorgänge kausalgenetisch betrachtet. Die erstere ein im wesentlichen exogen bedingter Reaktionsprozeß (Affektion), die letztere ein in erster Linie durch eine endogene Bereitschaft (Disposition) bedingtes „Leiden" (Pathos). Es ist erfreulich, daß diese Auffassung des Ekzems, die bisher im wesentlichen von der französischen Schule (Darier u. a.) vertreten wurde, auch bei uns sich durchsetzt (siehe v. Zumbusch, Münch. med. Wochenschr. 1921, Heft 13). Es wäre reizvoll, hier noch etwas näher auf diesen Gegenstand einzugehen, würde uns aber zu weit vom vorliegenden Grundthema abführen. Ich hoffe, später an anderer Stelle ausführlicher hierüber sprechen zu können.

Mit welchen Namen sollen nun die exogen bedingten Affektionen, vulgo „Entzündungen" der Haut belegt werden? Ich kam zu keiner

[1]) Das sind selbstverständlich keine Gegensätze.



anderen Lösung, als den in unserem dermatologischen Sprachgebrauch hierfür schon eingebürgerten Begriff „Dermatitis" in Betracht zu ziehen. Diese gedankliche Feststellung erhielt eine fast überraschende Stütze durch die ausgezeichneten Ausführungen Aschoffs (Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 68), welche mir danach erst zu Gesicht kamen. Ich konnte mit Befriedigung feststellen, daß Aschoff aus ganz ähnlichen Gedankengängen heraus für die Bezeichnung der exogen bedingten „Reaktionsvorgänge" am einzelnen Organ das Affix „-itis" für das allein richtige hält. Diese Reaktionsvorgänge teilt er dann weiter in defensive, reparative, restituierende ein. Eine klinisch brauchbare Unterteilung läßt sich bisher auf dieser Basis nicht aufstellen. Diese Frage müßte noch weiter geprüft werden. Ich glaube, daß wir als Kliniker an der durch die kausalgenetische Betrachtungsweise gegebenen Einteilung zweckmäßig festhalten, die also auf die einzelnen Noxen als Unterteilungsprinzip zurückgeht. Die beigefügten Tabellen lassen Einzelheiten hierüber erkennen. Hierbei wäre dann noch die Frage zu erörtern, welche von mehreren exogenen Hauptbedingungen das entscheidende für die Zuteilung bilden soll. Z. B. damit eine syphilitische Infektion zustande kommen soll, bedarf es als exogener Hauptbedingungen zweier Momente: einmal der Spirochaeta pallida, zweitens einer Läsion der Haut, damit jene eindringen kann. Ohne Läsion haftet die Infektion nicht, diese Läsion ist also zweifellos eine Hauptbedingung zum Zustandekommen der Infektion. Hier wird die Entscheidung von dem Gesichtspunkte aus zu treffen sein, den ich oben schon streifte. Das Typische des Krankheitsbildes wird durch die Spirochäte bedingt, die Läsion kann ebensogut für einen anderen Infektionserreger die Einfallspforte bilden, z. B. für den Unnaschen Streptobacillus. Sogar gleichzeitig für beide Erreger (Ulcus mixtum!), sie ist also nicht das Typische, sondern der Erreger. Wenn, wie oben ausgeführt, eine Einteilung den Zweck hat, das Typische, das einer Summe von Krankheitsfällen gleichmäßig als das nur ihnen Eigentümliche festzustellen, so ergibt sich zwingend der Schluß, daß die Art des Erregers in diesem Beispiel der Einteilung zugrunde gelegt werden muß.

Sollten, was ich im Augenblick nicht übersehe, in irgendeinem Falle Zweifel darüber bestehen, welche von mehreren exogenen Hauptbedingungen als das Typische anzusehen ist, so wäre zunächst eine willkürliche Zuteilung im Sinne einer Arbeitshypothese in gleicher Weise, wie ich das oben schon für die Zuteilung zu den Hauptgruppen ausgeführt habe, vorzunehmen. Die Logik wird durch derartige Maßnahmen sicher nicht gestört, wenn man sich stets vor Augen hält, daß es lediglich der Stand, d. h. der relative Mangel, der Kenntnisse es meist ist, welcher uns derartige Schwierigkeiten bereitet.

Wir bezeichnen also, um den Faden unserer Deduktion wieder aufzunehmen, mit dem Begriff Dermatitis alle vorwiegend exogen bedingten Reaktionszustände der Haut (Affektionen). Dermatitis ist der Sammelname für die exogene Hauptgruppe. Damit wird, wie ich ausdrücklich betonen möchte, nicht die Forderung erhoben, sämtlichen exogenen Hauterkrankungen diesen Namen vorzusetzen: Für eine Reihe kann es vielleicht zweckmäßig erscheinen, für andere nicht, auf Einzelheiten soll hier nicht eingegangen werden.

Es erhebt sich nun die Frage, mit welchen Hauptgruppennamen sollen die vorwiegend oder ausschließlich endogen entstandenen Hautkrankheiten bezeichnet werden. Hier können wir, glaube ich, anknüpfen an die verdienstvollen Arbeiten Aschoffs auf dem Gebiete der Namengebung und Einteilung.

Aschoff hat den Begriff des „Pathos" in Anlehnung an die ältere Auffassung des Hippokrates und Galen insofern wieder zu neuem Leben erweckt, als er „Pathos" nennt jede passive krankhafte Zustandsänderung des Organismus und ebenso den passiv erworbenen krankhaften Zustand, der daraus resultiert. Darüber hinaus kann nach seiner Ansicht unter Pathos auch die Zustandsänderung, welche die krankhaften Prozesse auslöst, als ein Stadium der Krankheit, als die Erkrankung bezeichnet werden. Bereits vorher hat an der angezogenen Stelle Aschoff darauf hingewiesen, daß in der alten griechischen Bezeichnung „die wichtige Trennung der inneren und äußeren Krankheitsursachen" oder, wie von Hansemann richtiger sagt, der Krankheitsbedingungen „nur angedeutet sei".

In seinen späteren Arbeiten, vergleiche die Einteilung der Nierenkrankheiten in seinem Lehrbuche z. B., hat Aschoff dann die Konsequenz gezogen und in der Hauptsache unter chron. Nephropathien z. B. die endogenen krankhaften Zustandsänderungen bzw. krankhaften Zustände selbst unter dem Begriff „Pathia" gefaßt.

Es lag nun nahe, diesen Begriff aufzunehmen und für unsere Einteilung zu verwerten. Ich möchte daher vorschlagen, in Anlehnung an Aschoff die endogenen (bzw. vorwiegend endogenen) Hautkrankheiten als „Dermatopathien" zu bezeichnen. Es ergibt sich dann zwanglos nach der Aschoffschen Einteilung das untenstehende Schema, das unseren Anschauungen und Anforderungen recht befriedigend gerecht wird.

Bezüglich der Unterteilung werden wir uns weitgehend an das von Aschoff bereits gegebene Einteilungsprinzip anlehnen und die ersten drei der von ihm geschaffenen Gruppen zwanglos in unser System aufnehmen können, wobei wir den Begriffen „funktionelle", keine morphologische Bedeutung unterlegen. Wir können dann unterscheiden:

1. Auf „formativer Basis" beruhende Dispositionen, die als Dermatodysplasien zu bezeichnen sind, und alle auf besonderer Anlage



(als „latente" Funktion! etwa im Sinne Herings) einzelner Zellgruppen beruhenden Veränderungen umfaßt wie Carcinom, Lipom, Fibrom, Naevi usw.

2. Auf metabolischer Basis beruhende: Dermatodystrophien. Hierunter begriffen wären alle durch Stoffwechselstörungen, innersekretorische Störungen (Dys-, Hyper- und Afunktion) und Störungen der Blutbildung bzw. -Zusammensetzung bedingten Veränderungen.

3. Auf vasculärer Basis: Dermatodyshämien. Die auf veränderter Funktion des Gefäßsystems beruhenden Hauterkrankungen.

Als neu wäre eine 4. Gruppe auf neurogener Basis beruhende Disposition: Dermato-Neurosen, hinzuzufügen. Während die 4. Gruppe Aschoffs die Phlogosen entsprechend dem kausalgenetisch gerichteten Einteilungsprinzip für unsere Einteilung nicht in Frage kommt.

Ich verkenne keinen Augenblick, daß auch bei dieser Hauptgruppe sich Schwierigkeiten ergeben, sowohl bezüglich der Zuteilung einer Hauterkrankung zu ihr, wie zu der Einreihung in eine der vier Unterabteilungen.

Was zunächst den ersteren Punkt anlangt, so ist (siehe auch oben S. 314) für eine Anzahl von Erkrankungen zweifellos heute noch nicht mit Sicherheit entschieden, ob sie exogen oder endogen bedingt sind. Hier erleichtert uns die Wahl folgende Überlegung: Die exogene Seite der Einteilung enthält nur solche Erkrankungen, deren Ätiologie mit einer gewissen Sicherheit geklärt ist, selbst wenn, wie z. B. bei Scharlach, Masern, Pocken, Warzen usw. uns der Erreger noch nicht bekannt ist. Im Sinne einer Arbeitshypothese sind diese Erkrankungen, gestützt auf die klinischen Erfahrungen, schon seit langem den exogen bedingten zugezählt worden, obwohl streng genommen ihre Entstehung durch ein Virus lediglich vermutet, bisher nicht bewiesen ist. In gleicher Weise wird man verfahren müssen, bei allen den Erkrankungen, bei denen eine exogene Entstehung nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse nicht in Frage kommt, oder bestimmte Anhaltspunkte dafür nicht vorhanden sind. Man wird sie, wieder im Sinne der Arbeitshypothese, der endogenen Hauptgruppe zuteilen müssen. Der Forschung muß es dann vorbehalten bleiben, weitere Klärung zu bringen (vgl. Psoriasis-Thymus).

Das gleiche gilt für die Zuteilung zu den einzelnen Unterabteilungen. Auch hier wird ohne weiteres zugegeben sein, daß man über die Berechtigung der Zuteilung, wie ich sie in beiliegender Tabelle getroffen habe, weitgehendst verschiedener Meinung sein kann. Möglicherweise kann sich mit fortschreitender Erkenntnis die weitere Aufstellung von Unterabteilungen oder eine auf anderem Prinzip beruhende Unterteilung notwendig machen.

Ich sehe darin keinen Nachteil der vorliegenden Einteilung. Sie hat lediglich den Zweck, eine Basis zu schaffen für weitere Forschungen,



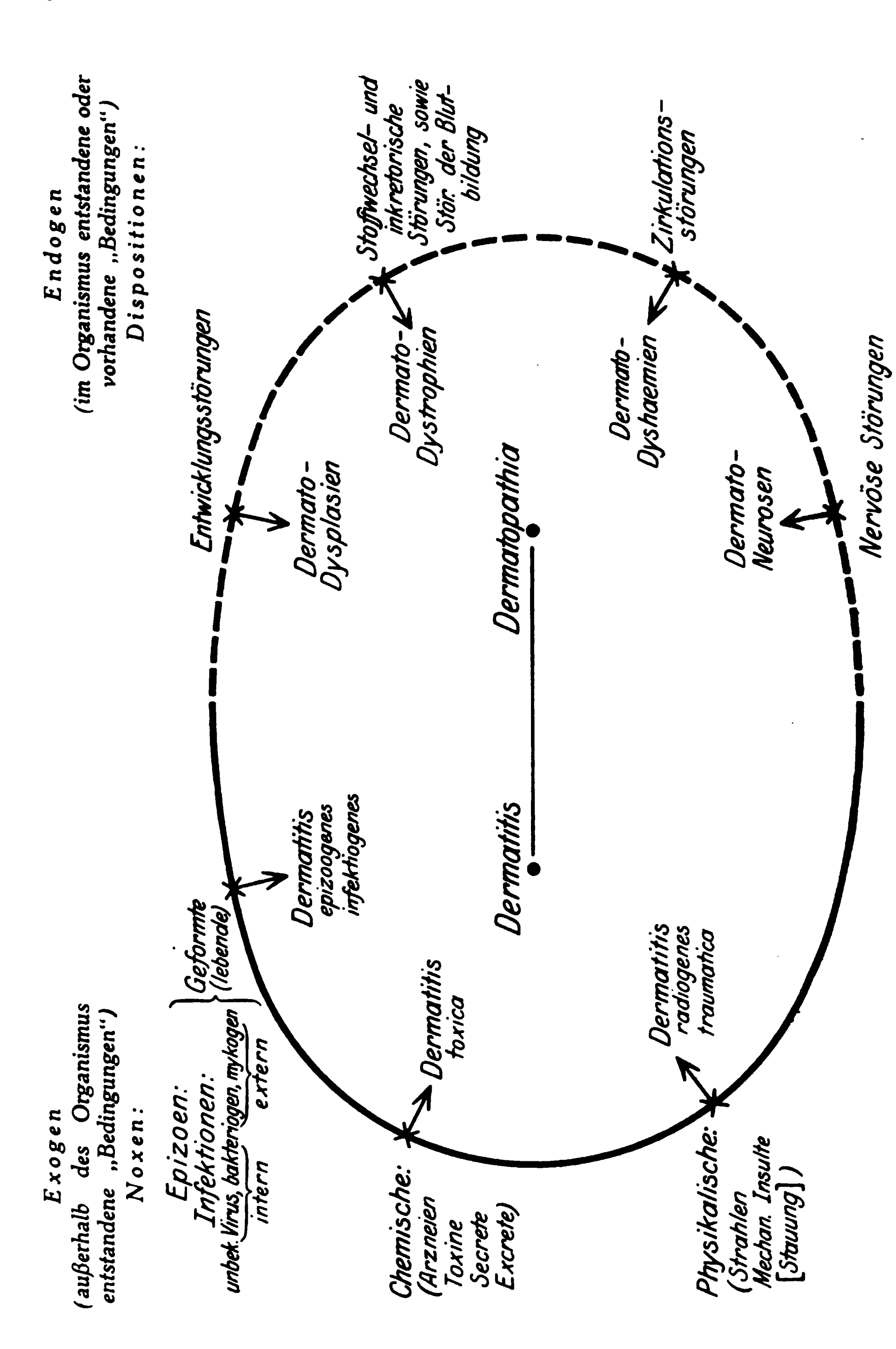
beansprucht also nur heuristischen Wert. Aus diesem Grunde erscheint es mir auch nicht angebracht, an dieser Stelle auseinanderzusetzen, welche Gründe mich bewogen haben, die Zuteilung dieser oder jener „Dermatopathie“ so vorzunehmen, wie die beigefügte Tabelle es zeigt. Dies möge gegebenenfalls einer späteren Diskussion vorbehalten bleiben. Hier kommt es mir vor allem darauf an, die Frage zu stellen, ob die Hauptprinzipien meiner Einteilung brauchbar sind und einen Fortschritt gegenüber dem bisher üblichen „gemischten“ System bedeuten.

Schlußbemerkungen:

Ich betone nochmals ausdrücklich, daß die vorstehenden Ausführungen lediglich einen Versuch darstellen sollen, zu einer über der Morphologie stehenden Einteilung auf kausalgenetischer Grundlage zu gelangen. Die Hauptsache scheint mir, daß zunächst Übereinstimmung darüber herbeigeführt wird, ob die Einteilung in zwei Hauptgruppen (endogen—exogen) das Problem der Lösung näher bringt. Ob die von mir vorgeschlagenen Bezeichnungen Dermatitis—Dermatopathia anerkannt werden, ist eine sekundäre Frage, sollte aber im Zusammenhang hiermit ebenfalls diskutiert werden. Über die Unterteilung der Hauptgruppen wird, namentlich bezüglich der endogenen, dann weiterhin diskutiert werden müssen. Außer acht gelassen werden darf bei der Beurteilung und Bewertung jedenfalls nicht der Umstand, daß, was mir wohl bewußt ist, die Natur sich keine Gesetze aufzwingen läßt und daß ein restloses Aufgehen dieser Gleichung auch von mir weder erwartet noch angestrebt ist. Den Wert derartiger Untersuchungen sehe ich, neben der Erleichterung der Lehrmöglichkeit, vor allem in dem heuristischen Charakter. Wie schon eingangs erwähnt, zwingt die Aufgabe der Zuteilung zu einer Krankheitsgruppe in unserem Sinne den Forscher dazu, neben dem morphologisch-klinischen Bilde den gesamten ätiologischen Komplex einer Erkrankung ins Auge zu fassen. Und ich betrachte es als weiteren Vorzug, daß hierbei der Zwang zum Aufdecken des Krankheitsvorganges in den Vordergrund tritt, während die Über- bzw. alleinige Bewertung der Morphe, einschließlich des histologischen Bildes, auf das ihr zukommende Maß zurückgeführt wird.

Als weiteren Vorzug der vorliegenden Einteilung betrachte ich sodann, daß sie versucht, eine ähnliche Betrachtungsweise und Namengebung zugrunde zu legen, wie sie in der modernen Pathologie sich mehr und mehr einbürgert. Durch diesen „Anschluß“ an die Pathologie wird das gegenseitige Verstehen gefördert und das Interesse des Pathologen für die Erkrankungen des wichtigen Organes „Haut“ geweckt. Dermatologen und Pathologen werden künftig nicht mehr in verschiedenen Sprachen aneinander vorbeireden, sondern sich leichter verstehen können.




Exogen
(außerhalb des Organismus entstandene „Bedingungen")
Noxen:
Epizoen:
Infektionen:
unbek. Virus, bakteriogen, mykogen
intern
extern
Geformte (lebende)
Chemische: (Arzneien Toxine Secrete Excrete)
Physikalische: (Strahlen Mechan. Insulte [Stauung])
Dermatitis toxica
Dermatitis epizoogenes infektiogenes
Dermatitis radiogenes traumatica
Dermatitis
Dermatopathia
Endogen
(im Organismus entstandene oder vorhandene „Bedingungen")
Dispositionen:
Entwicklungsstörungen
Dermato-Dysplasien
Stoffwechsel- und inkretorische Störungen, sowie Stör. der Blutbildung
Dermato-Dystrophien
Zirkulations-störungen
Dermato-Dyshaemien
Nervöse Störungen
Dermato-Neurosen

Erläuterungen zum „Schema der Ätiologie der Hautkrankheiten".

Der Gesamtkomplex der Hautkrankheiten wird umschlossen durch eine Ellipse bzw. zwei aneinandergelegte Halbkreise, deren einer Mittelpunkt gekennzeichnet wird durch den Begriff Dermatitis, der andere durch Dermatopathia.

An der Peripherie der Ellipse sind links die Noxen, rechts die Dispositionen außen vermerkt. Die Öffnung der Kreise je nach der Gegenseite soll die Möglichkeit des Überganges einer Dermatitis in eine Dermatopathie, sowie die Möglichkeit des Zusammenwirkens der exogenen und endogenen ätiologischen Faktoren (Bedingungen) versinnbildlichen. Dieses ist nach dem Schema in jeder denkbaren Kombination möglich, sowohl innerhalb der einzelnen Halbkreise wie von dem einen auf den andern. Die im Einzelfall hinzukommenden, ihm das „individuelle Gepräge" gebenden Nebenbedingungen, meist wohl endogener Natur, sind nicht besonders vermerkt, da sie nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse nur unvollständig bekannt und noch nicht genau definierbar (Konstitution, thyreoider, thymoider Typ usw.) sind.

Die durch das Zusammenwirken der Bedingungen entstehenden Erkrankungen sind innerhalb der Kreise eingetragen. Und zwar entsprechend der jeweiligen — wie oben näher ausgeführt — anzunehmenden „Hauptbedingungen".

Die Zuteilung der einzelnen Krankheitsbilder zu den Haupt- und Untergruppen ist im einzelnen aus den Tabellen A. und B. ersichtlich.

Erläuterungen zu den Tabellen A. und B.

Allgemeines: Die Tabellen machen keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sie sollen lediglich an Beispielen die Möglichkeit dartun, die bisher bekannten Hautkrankheiten nach dem kausalgenetischen Prinzip einzureihen.

Zu Tabelle A. Bei den exogenen Hauterkrankungen sind Schwierigkeiten bezüglich der Einteilung kaum vorhanden. Bei III. 2 (mechanische Insulte) ist versuchsweise die Trennung in extern und intern angreifende Noxen angedeutet, indem als extern wirkend beispielsweise Reibung, als intern angreifende Stauung angeführt ist.

Zu Tabelle B. Erhebliche größere Schwierigkeiten bietet — entsprechend dem heutigen Stande unserer Kenntnisse innerer Vorgänge — die Zuteilung der vorwiegend endogen bedingten Hautleiden.

Bei den Dystrophien (II) ist die Zuweisung zu den einzelnen Unterabteilungen bei der Mehrzahl der Leiden im Sinne der Arbeitshypothese erfolgt. Es unterliegt keinem Zweifel, daß hier noch wesentliche Verschiebungen notwendig sein werden.

Tabelle A.
Exogene Hautkrankheiten: „Dermatitis".

Noxen	Untergruppen			
I. Geformte (lebende)				
a) Epizoen	a) Dermatitis	epizoogenes	oder	Dermatoepizoonosen.
b) Infektionen	b) „	infectiogenes	„	Dermatoinfektionen.
1. Pilze	1. „	mycogenes	„	Dermatomykosen.
2. Bakterien	2. „	bacteriogenes		
α) Kokken	α) „	coccogenes	„	Dermatokokkosen; externa: Pyodermien; interna s. metastatica.
β) Bacillen	β „	bacillogenes	„	Dermatobacillosen (z. B. Tuberkulose, Lepra, Diphtherie, Rotz, Milzbrand usw.).
3. Treponemen	3. „	spirillogenes	„	Dermatospirillosen (Syphilis, Frambösie, Noma, Plaut-Vincent u. a.).
4. Protozoen	4. „	trypanogenes	„	Dermatotrypanosen u. Leishmaniosen.
5. Filaria	5. „	filariogenes	„	Dermatofilariosen.
6. Unbekannte Erreger	6a) „	exanthematica	„	Exanthematische Dermatonosen (Scarlatina, Morbilli, Variola, Varicellen, Impetigo herpetiformis, Purpura (infekt.) u. a.
	b) verschiedene Morphen (hyperplast. Formen)		„	Molluscum contag., Verruca vulg.-plana, Condyloma acumin.
II. Chemische	Dermatitis toxica		„	Toxikodermien,
a) extern	externa			
b) intern	interna			
Arzneien, gewerbl. und sonst. Chemikalien usw., Toxine, Sekrete, Exkrete				Arzneiexantheme, Gewerbedermatitis (kein Ekzem), Serumexantheme, Pellagra usw., Dermatitis intertrigonosa (gew. Intertrigo).
III. Physikalische				
1. Strahlen (einschließlich thermische Einwirkung)	1. Dermatitis	radiogenes	„	Dermatitis ex radiis Röntgen, Dermatitis photogenica (Lichtentzündung), Dermatitis e calore, Combustio, Congelatio.
2. Mechanische Insulte: Reibung, Stauung	2. „	traumatica	„	Tylosis, Clavus.



Tabelle B.

Endogene Hautkrankheiten: „Dermatopathia“.

Dispositionen	Untergruppen
I. Entwicklungsstörungen: Dermatodysplasien (formative Basis)	1. Vom Epithel ausgehend oder dieses betreffend:
a) benigne	Ichthyosis, Hyperkeratosis congenit., Albinismus, Naevi, pigment.
b) maligne	Carcinom, Cancroid.
	2. Vom Bindegewebe und Gefäßen ausgehend:
a) benigne	Myome (Leiome), Fibrome, Neurofibrome, Keloide, Myxome, Lipome, Angiome, Lymphangiome.
b) maligne	Sarkome, Chromatophorom.
	3. Von Anhangsgebilden ausgehend: Schweißdrüsen-, Talgdrüsen-Adenom, Milium, Hypertrichosen, Pachyonychia congenita.
II. Stoffwechsel und inkretorische Störungen: Dermatodystrophien (metabol. Basis)	1. Durch direkte Störungen der Funktion des Stoffwechsels entstehend: Urticaria. Hepatogene Hautaffektionen: Ikterus, Pruritus, gichtische Hautaffektionen, Xanthomatose? Erythroderm. exfol. Leiner? Strofulus (exsud. Diathese?), Herpes febrilis. 2. Durch Störungen der inneren Sekretion entstehend: Prurigo, Morbus Addison, Chloasma, Herpes menstrualis, Herpes gestationis, Vitiligo?, Urticaria pigmentosa?, Epheliden?, Psoriasis?, Neurodermie?, Sklerodermie?, Atrophica cutis, Seborrhöe, Acne. 3. Durch Störungen der Funktion der blutbildenden Drüsen bzw. in der Zusammensetzung des Blutes: Leukämie, Lymphogranulomatose, Hydroa vacciniformis et aestiv. Exsudat. Diathese (und Skrofulose?). Skorbut, Purpura (nicht infekt.)? 4. Durch Störung bisher unbekannter Art: Ekzem (echtes), Lichen ruber, Pemphigus, „Dermatitis“ herpetiformis (During), Xeroderma pigmentosum.
III. Störungen der Zirkulation: Dermatodyshämien (vasculäre Basis)	Perniones, Dermatopathia cyanotica, Akroasphyxie, Livedo, Elephantiasis, Ödem (sog. essentielles, z. B. Quinkesches). Purpura?
IV. Nervöse Störungen: Dermatoneurosen (nervöse Basis)	Pruritus (psychogener). Morbus Raynaud?



Diskussion.

Herr **Touton**-Wiesbaden. Ich begrüße den Versuch, ein System der Hauterkrankungen auf rein kausaler oder ätiologischer Basis aufzustellen. Wenn es gelingt, den Versuch strikte durchzuführen, wird er den logisch denkenden Forscher am meisten befriedigen. Vorläufig erscheint nur die reine Zweiteilung in exogene und endogene Affektionen noch etwas zu viel gewaltsames Hineinpressen zu erfordern. Rost hat ja selbst schon das Beispiel der Hutchinsonschen Sommer-Eruption (Hydroa vacciniforme) angeführt, bei der wir eben noch nicht wissen, ob der innere Faktor (Sensibilisierung der Haut) oder der äußere (Lichteinwirkung) die Hauptrolle spielt. Das gleiche ist der Fall mit dem banalen rezidivierenden Ekzem, wo die in der Haut liegende Disposition, als welche ich allgemein eine Schwäche im Epithelzusammenhang (z. B. durch schwächere Beschaffenheit der Epithelfasern zumal der Intercellularbrücken) annehme, erst durch eine weitere innere oder äußere Noxe gewissermaßen geweckt werden muß, eine ohne die andere aber nicht die ganze Krankheit ergibt. Deshalb erscheint es mir ungezwungener, vorläufig als Ausbuchtung der halb blauen und halb roten Ellipse im Schema Rosts eine rot + blaue intermediäre Gruppe einzufügen, die dann wieder fallen könnte, wenn wir wissen, welchem der beiden kausalen Faktoren die überwiegende Rolle zufällt.

Herr **Meirowsky**-Köln. Verweist als übergeordnetes Prinzip auf das Keimplasma zur Erklärung einer großen Anzahl von umschriebenen und allgemeinen Veränderungen der Haut. Sie sind von ihm als Genodermatosen, von Bettmann als Genodermien bezeichnet worden.

Herr **Gans**-Heidelberg. Wenn auch viele Dermatosen in ihrer Ätiologie noch nicht bestimmt sind und daher in dieser Beziehung die Einteilung sich noch manche Umgestaltung wird gefallen lassen müssen, so scheint mir doch diese Form der kausalgerichteten Erklärung, besonders für die Studenten, wertvoll. Diese werden, auf der Aufstellung Rosts fußend, die Fragen nach allgemein pathologischen Gesichtspunkten besser aufnehmen können.

---

27. Herr **Oppenheim**-Wien: **Zur Ätiologie des Boeckschen Sarkoids (Lupoids).** (Auszug.)

Die Ursache des Lupoids ist noch nicht endgültig festgelegt. Die Arbeiten Kyrles, Volks und anderer versuchten die tuberkulose Ätiologie wahrscheinlich zu machen. Kyrle schlägt daher den Namen subcutane Hauttuberkulose vor. In jüngster Zeit ist es Volk gelungen, bei einem Falle von Lupoid durch subcutane Injektion von TBK ein Impfprodukt zu erzeugen, das lupoiden Bau zeigte.

Meine erste Publikation über diesen Gegenstand „Riesenzellentumoren nach subcutanen Einspritzungen eines Arsen-Eisenpräparates" (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 1913), faßte den Prozeß noch als Riesenzellentumor auf, trotzdem die Hauterscheinungen dem Sarkoid gleichen. In meiner zweiten Mitteilung, „Lupoidähnliche Hauterkrankungen nach subcutanen Injektionen" (Vortrag am Kongreß der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Wien 1913) kam ich auf Grund der histologischen Befunde und des klinischen Aussehens bei



3 Fällen, nach Morphium- und Quecksilberinjektionen, zu dem Schlusse, daß ein Teil der Fälle des Boeckschen Sarkoids eine ätiologische Sonderstellung verdient.

Seither bin ich auf Grund der Beobachtung neuer Fälle zu dem gleichen Resultate gekommen.

Einige Fälle von Lupoid (sie wurden der Wiener Dermatologischen Gesellschaft vorgestellt), zeigten klinisch-histologisch und experimentell nach allen Richtungen untersucht, keine Zeichen einer Tuberkulose.

Zwei Fälle von lupoidähnlichen Tumoren nach Morphiuminjektionen, der eine von hervorragenden Dermatologen als Sarkoide diagnostiziert ergeben wieder typischen lupoiden Bau bei histologischer Untersuchung.

Die histologischen Präparate der Fälle, die ich mir zu demonstrieren erlaube, beweisen dies. Daß der tote Tuberkelbacillus ebenfalls als Fremdkörper wirken kann ist nicht weiter erstaunlich.

Natürlich muß bei allen Fällen von Lupoid die Disposition des Gewebes vorhanden sein, auf die Einwirkung von Fremdkörpern verschiedener Art mit lupoidem Gewebe zu reagieren.

---

28. Herr **Volk**-Wien: **Zum Sarkoid Boeck.**

Es ist wohl heute nicht zweifelhaft, daß das Sarkoid Boeck oder sagen wir vielleicht besser die sarkoide Reaktion der Haut auf eine Allgemeinerkrankung des Organismus zurückzuführen ist, wie dies Jadassohn schon mit Rücksicht auf die publizierten Fälle konkomittierender Iritis zuerst ausgesprochen hat. Eine Bekräftigung in diesem Sinne finden wir durch die dabei vorkommenden Lungenerkrankungen, welche Kuznitzky nach Röntgenbefunden in der Weise schildert, daß sich eine Verschleierung und Verschattung der mittleren und unteren Lungenpartien (Marmorierung) durch kleinere und größere Herde und Stränge findet, die den Verlauf der Gefäße und Bronchien begleiten. — Am Hilus läßt sich eine Vergrößerung und Verstärkung des Schattens konstatieren, während die Spitzen frei sind. Die Zugehörigkeit der Lungenerkrankung zur Hautaffektion erscheint dadurch wahrscheinlich, daß beide Prozesse durch As günstig beeinflußt werden. — Solche Lungenbefunde hat Jadassohn mehrfach bei Sarkoiden, seltener beim Lupus pernio erheben können und erst jüngst auch Lutz aus Lewandowskys Klinik.

Den Hautherden histologisch und klinisch ganz identische Erkrankungen finden wir an den Schleimhäuten des Rachens, der Nase, in einem Falle von mir an der Conjunctiva palpebrae superioris, und auch Lutz konnte das Auftreten glasiger, gelblich-brauner papillärer Excres-



cenzen sehen, welche histologisch das typische Bild des Sarkoid Boeck zeigen.

Mucha und Orzechowski wiesen bei einer Dermatomyositis im Musculus sartorius Sarkoidbildungen nach, so daß es uns nicht wunder nimmt, solche Bildungen auch an inneren Organen auftreten zu sehen, selbst wenn Haut und Schleimhäute frei sind (Weinberger).

Ich erlaube mir nun, Ihre Aufmerksamkeit für die Knochenveränderungen zu erbitten, von denen ich einige Röntgenphotographien zeigen kann. Daß solche vorkommen, ist schon lange bekannt, man hat früher Auftreibungen und leichte Usuren an der Corticalis beschrieben, sie vielfach auf ein Übergreifen des Prozesses von den Weichteilen auf die Knochen bezogen. Es kommen nun tatsächlich reine Weichteilschwellungen vor, daneben solche mit leichten Usuren der Corticalis des Knochens und auch Knochenveränderungen allein, so daß es keineswegs notwendig ist, die letzteren von den Weichteilveränderungen abhängig zu machen, da beide unabhängig voneinander entstehen können. Die Haut kann also entweder unverändert sein oder aber sie ist bläulichrot verfärbt, verdickt, fühlt sich polsterartig an.

Viel interessanter ist eine zweite Art von Knochenveränderungen. Als ich den ersten, damals nicht sehr stark ausgeprägten Fall sah und ihn vor mehr als 3 Jahren in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft vorstellte, wußte ich damit nicht viel mehr anzufangen, als auf die Eigentümlichkeit dieser Knochenerkrankung beim Sarkoid Boeck hinzuweisen. Als dann weitere ähnliche Befunde von Lutz, Muschter, Kren zuletzt von Jüngling publiziert wurden, auch die Verfolgung eigener älterer und neuer hinzugekommener Patienten immer dieselben Resultate gab, war es klar, daß es sich um eine sehr charakteristische Knochenerkrankung handle, welcher Jüngling den Namen Ostitis tuberculosa multiplex cystica gab.

Es handelt sich im wesentlichen um einen destruktiven Prozeß an den Knochen der Hände und Füße. Es kann zu einer weitmaschigen Rarefikation entweder eines großen Teiles oder aber auch des ganzen Knochens kommen, so daß ein wabiger Bau resultiert, Compacta verschmälert. Jüngling findet öfters Durchbrüche durch dieselbe, während wir dies bisher nie beobachteten, ja z. B. in einem Falle einen hochgradigen Defekt am Daumen ohne Durchbruch konstatieren konnten. Andererseits finden sich besonders in den Meta- und Epiphysen hirsekorn- bis kirschkerngroße Hohlräume mit teilweise vollkommen scharfen Grenzen ohne ausgesprochene Verdichtung der Ränder; diese Hohlräume sind entweder cystenartig oder aber noch vielfach von dünnen Knochenspangen durchzogen, so daß ihre Entstehung auf eine Resorption der Knochensubstanz zurückzuführen ist. Es scheint uns nicht notwendig, daß die letztere Form immer aus der ersteren hervorgehe.



Periostitische Veränderungen konnten auch wir nicht konstatieren. Die Gelenke bleiben oft lange intakt, doch zeigt unser Fall D. eine Subluxation der Endphalanx des kleinen Fingers. Die Affektion entwickelt sich ganz allmählich mitunter unter ziehenden und bohrenden Schmerzen, besonders bei Kälteeinwirkung, doch häufig ohne irgendwelche subjektiven Symptome, wie im Fall H. Eine Ausheilung mit Restitutio ad integrum ist möglich, doch kommt es häufig zu mehr weniger hochgradigen Verbildungen.

Aber auch nach einer anderen Richtung erscheinen mir diese Befunde von einer gewissen Bedeutung. Durch ein gelungenes Impfexperiment Jünglings ist die Zugehörigkeit dieser Prozesse zur Tuberkulose erhärtet, wofür auch Kren eintritt. Gerade die charakteristischen Veränderungen an den Knochen lassen mich derzeit doch eher der Meinung zuneigen, daß das Sarkoid Boeck der Tuberkulose sehr nahesteht, wofür die gelungenen Impfversuche von Kyrle und Morawetz sprachen. Jedenfalls muß man einen besonderen Reaktionstypus solcher Individuen annehmen, der bisher nicht geklärt ist. Ob eine solche „sarkoide Reaktion" auch auf andere Ursachen zurückgeführt werden könne außer auf Tuberkulose (vielleicht Lues, Fälle Oppenheims), ist derzeit noch nicht sicher auszuschließen.

Jedenfalls bleiben bei dieser höchst interessanten Krankheit noch außerdem eine Menge Fragen zu lösen, ich verweise nur auf die oft prompte Reaktion auf As, auf den negativen Pirquet, welcher als negative Anergie aufgefaßt werden könnte, wobei jedoch wieder intracutane Impfungen positiv ausfallen, die oft erhobene positive Wassermannreaktion bei Mangel jedes Anhaltspunktes für Lues. Aber gerade das letztere scheint mir wieder ein Hinweis darauf, daß es sich um einen eingreifenden Allgemeinprozeß handelt, bei dem Eiweißkörper und besonders auch die Lipoide wesentliche Verschiebungen erleiden.

Nach diesen Ausführungen ist es mir zweifelhaft, ob das Sarkoid Boeck als ein eigenes Krankheitsbild aufrechterhalten werden kann, vielmehr glaube ich, daß man von einem „sarkoiden Reaktionstypus" sprechen muß. Bei solchen Individuen kommt es durch verschiedene Noxen zu den eigentümlichen, höchst charakteristischen histologischen Veränderungen. Die Änderung der Kondition des Organismus scheint mir in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch eine höchst abgeschwächte Tuberkulose bedingt, wie wir eine solche Konditionsänderung oft auch nach einer anderen Richtung in Form der häufigen hypertrophischen Narbenbildung finden können. Ob andere ätiologische Momente in gleichem Sinne wirken können, wäre noch zu erweisen, doch muß immer darauf Bedacht genommen werden, daß der Ausschluß der Tuberkulose bei der hochgradigen Abschwächung des Virus in diesen Fällen ein sehr schwieriger sein wird.

Diskussion.

Herr **Arzt**-Wien. In einer gemeinsamen Arbeit mit Kumer (Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose 47) haben wir über die diagnostische Verwertbarkeit der Partigenmethode in der Dermatologie und den histologischen Aufbau der Partigenimpfpapel berichtet. In einem Falle von Lupus erythematodes erhielten wir auf die Partigenimpfung ein histologisches Bild, das mit jenen Prozessen, die Volk experimentell bei Sarkoid Boeck erzeugte, weitgehendste Ähnlichkeit aufweist.

Herr **P. Unna jr.**-Hamburg. Auch in einem vom Autor beschriebenen Fall von echtem Sarkoid Boeck wurde eine Iritis tuberculosa beobachtet.

Herr **K. Herxheimer**-Frankfurt a. M. hat bei etwa 10 untersuchten Fällen das histologische Bild durch den bindegewebigen Abschluß der „miliaren Tuberkel" so charakteristisch gefunden wie bei keiner anderen Hautkrankheit.

---

29. Herr Oppenheim-Wien: Weiterer Beitrag zur Ätiologie der Atrophodermien.

Je länger man sich mit dem Studium der Hautatrophien beschäftigt, um so mehr kommt man zur Überzeugung, daß die meisten Atrophien, seien sie sekundäre, denteropathische oder primäre, idiopathische, auf Angeborensein beruhen. In der von Finger und mir verfaßten Monographie über die Hautatrophien, 1910, hatte ich schon den Standpunkt, daß die Disposition, d. h. die Widerstandsschwäche der elastischen Fasern beim Zustandekommen der Atrophien die Hauptrolle spielt, und daß man der Frage der Heredität mittels der Mendelschen Vererbungsgesetze nachgehen müßte (S. 116). 1912 in meiner Publikation: „Beitrag zur Klinik und Ätiologie der atrophisierenden Dermatitiden" (Wien. klin. Wochenschr.) kam ich auf Grund eines Falles von streifenförmigem Naevus angiomatosus der oberen Extremität und typischer Atrophia cutis idiopathica der unteren Extremität derselben Seite zu dem Schlusse, daß die atrophisierende Dermatitis durch angeborene Veranlagung entstehe, die auf einer angeborenen Widerstandsschwäche des Cutiselastins beruht, und daß vielleicht nach der Naevustheorie Unnas der intrauterine Druck in besonderen Fällen einmal Naevus angiomatosus, ein andermal im späteren Leben Atrophie bedinge.

Ein Jahr später auf der 85. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte konnte ich in einem Vortrage: „Zur Ätiologie der idiopathischen Hautatrophie" (Wien klin. Wochenschr. 1913), auf Grund der Beobachtung von weiteren 4 Fällen meinen Standpunkt dahin präzisieren, daß die Atrophia cutis idiopathica zu den angeborenen und naevusartigen Affektionen zu rechnen sei, daß auch die maculösen Atrophien unter diesem Gesichtspunkte angesehen werden können, und daß das prä-



disponierende Moment für viele Fälle von Dermatitis atrophicans im allgemeinen in intrauterinen Einflüssen, und zwar in einem verstärkten Druck und Zuge gelegen sein muß, die das Elastin schädigen. Die Fälle, die beobachtet wurden, betrafen 1. gleichzeitiges Vorkommen von Aplasia cutis congenita am Scheitel mit Atrophia idiopathica des rechten Ellenbogens, 2. Naevus flammeus der linken oberen Extremität und Atrophia idiopathica des Ellenbogens dieser Extremität; gleichzeitig atrophische Stellen im Naevus. 3. Fall Deutsch (demonstriert in der Ges. f. Kinderheilkunde und innere Medizin, Oktober 1912), kongenitaler Cutisdefekt am Scheitel, zahlreiche Narben an der Streckseite der Extremitäten, viele Angiome, atrophische zerknitterte Stellen der Haut an den oberen Extremitäten und besonders an der rechten Kniegegend und schließlich 4. Atrophia maculosa cutis (Schultergegend, Hals, Oberarme, behaarter Kopf und Knie), ein flachhandgroßer Naevus flammeus am Nacken. Einzelne atrophische Stellen, so am Oberarme, sehen angiomähnlich aus. (Der Fall wurde von mir am Kongreß der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Wien 1913, demonstriert.) Im folgenden sollen nun weitere Stützen meiner Ansicht vorgebracht werden, die ihr wohl zur allgemeinen Anerkennung verhelfen werden, um so mehr, als sich in jüngster Zeit die Beobachtungen mehren, daß atrophisierende Prozesse der Haut zu den angeborenen Hautkrankheiten gerechnet werden. Ich verweise diesbezüglich auf die in der Festschrift für Unna erschienenen Arbeiten von Bettmann, über die Poikilodermia vascularis atrophicans, von Janovsky, über 3 Fälle familiärer Hautatrophie (Poikilodermia atrophicans) und auf Brucks Publikation über „Poikilodermia atrophicans vascularis" (Dermatol. Wochenschr. 68. 1919). Alle drei Autoren stehen auf dem Standpunkte angeborener Grundlage, Bettmann deshalb, weil die Verteilung der atrophischen Herde, das jugendliche Alter, das gleichzeitige Bestehen anderer angeborener Mißbildungen, die Muskelatrophie, keine andere Deutung zulassen. Janovsky, weil drei jugendliche Geschwister die Erkrankung zeigten, wie bei Zinsser, und Bruck, weil eine intensive Ichthyosis gleichzeitig bestand.

Zur weiteren Stütze meiner Ansicht will ich vorerst kurz einige Fälle zitieren, die ich seit dem Jahre 1913 beobachten konnte und die ich zum größten Teil auch in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft demonstriert habe: Drei Fälle von angeborenem Cutisdefekt bei Säuglingen mit umgebendem Angioma cavernosum und Angioma simplex.

Fall 1. Sechs Wochen alter Säugling, Ambulanz Wilhelminenspital, 1916, Prot. Nr. 121. An der Außenseite des linken Oberschenkels zum Teil auf die Nates übergreifend, ein kindsflachhandgroßes Angioma cavernosum von flacher Beschaffenheit und unregelmäßigen, scharf abgesetzten Rändern. In der Mitte



ein etwa kronenstückgroßer, scharf begrenzter Substanzverlust von platter Basis und steilen Rändern, ohne Belag und ohne Neigung zur Granulationsbildung.

Fall II. 2 Monate alter Säugling, Ambulatorium Wilhelminenspital, März 1917, Prot. Nr. 474. An der seitlichen Thoraxwand in der Mitte entsprechend der 12. Rippe, ein fünfkronenstückgroßer, scharf aber unregelmäßig begrenzter, im großen und ganzen runder, leicht erhabener Herd, dessen Peripherie von einem flachen Angioma cavernosum der Haut gebildet wird, während das Zentrum in ungefähr kronenstückgroßer Ausdehnung einem seichten, glatten, scharfrandigen, kronengroßen Substanzverlust mit steilen Rändern trägt.

Fall III. Sechs Wochen alter Säugling, demonstriert in der Sitzung der Wiener Derm. Gesellschaft vom Mai 1920. Ambulatorium Wilhelminenspital, Prot. Nr. 4218. Die Mitte des rechten Oberschenkels ist der Sitz eines kindsflachhandgroßen, scharfrandigen Angioms, dessen Mitte einen ovalen, etwa 2 cm langen und 1 cm breiten Substanzverlust von glatter Basis, mit scharf zugeschnittenen Rändern trägt, der keine Neigung zur Granulationsbildung zeigt.

Die drei Fälle haben gemeinsam: die Lokalisation an Stellen, die intrauterin leicht gedrückt werden können, den Defekt in der Mitte des Angioms, zentral gelagert, ein gewisses Größenverhältnis zwischen der Ausdehnung des Angioms und des Defektes und die übereinstimmende Angabe der Mütter, daß der blutende Defekt schon bei der Geburt vorhanden war. Das gleichzeitige Bestehen von Angioma cavernosum und Cutisdefekt spricht für eine gemeinsame Ursache. Amniotische Verwachsung und Zirkulationsstörung in der Umgebung durch gesteigerten intrauterinen Druck.

Fall IV. 20jähriger Soldat, Prot. Nr. 21188, 1917. Vereinsreservespital Nr. 1, Radetzkykaserne, demonstriert in der Wiener Derm. Gesellschaft. In der Kreuzgegend links, die Mittellinie nur wenig überschreitend, hinaufreichend bis zur Gegend des letzten Brustwirbels drei parallel angeordnete, ovale, horizontal verlaufende, atrophische Hautstellen, umsäumt von dunkelpigmentierten, zum Teil angiomatös veränderten Hauträndern. Diese sind gesprenkelt, braun und rot und gleichen jenen Veränderungen, wie sie beim Xeroderma pigmentosum oder bei Röntgenveränderungen vorkommen. Die zentralen Hautpartien der unteren Streifen sind weiß, zerknittert, verdünnt, transparent. Der Fall ist deshalb wichtig, weil er an der Lokalisationsstelle des Mongolenfleckes, der als angeborene, naevusartige Hautaffektion gilt, maculöse Atrophien mit peripherem Blutgefäß- und Pigmentnaevus zeigt.

An die bereits zitierten Fälle von gleichzeitig bestehender Hautatrophie mit Naevi flammei reihen sich folgende Fälle an:

Fall V. 23jährige Frau, Naevus flammeus vom unteren Drittel des Vorderarmes bis an die Fingerspitzen der Finger mit Ausnahme des Daumens sich erstreckend. Die Handrückenhaut selbst zerknittert, verdünnt, unelastisch, durchscheinend; also Angioma simplex mit Atrophia totalis idiopathica.

Fall VI. 21jähriger Soldat, Radetzkykaserne. Demonstriert in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft 1917. Am Rücken zahlreiche bis zweikronenstückgroße maculöse Atrophien; um jede dieser Atrophien eine Zone von gelben, braunen, auch rötlichen, hirsekorngroßen Knötchen, die bis zu 1—$1^1/_2$ cm breiten Ringen die atrophischen Stellen umgeben und dann unvermittelt aufhören. Die Knötchen sind klinisch von Keratosis pilaris-Knötchen nicht zu unterscheiden. An den gewöhnlichen Lokalisationsstellen des Lichen pilaris keine Veränderungen. Der



Fall beweist, daß an die Hautsymptome der Atrophia maculosa cutis Veränderungen gebunden sind, die als sicher angeborener Natur betrachtet werden, und zwar spricht der ausschließlich an den maculösen atrophischen Stellen vorkommende Lichen pilaris auch für ein Angeborensein der Atrophia maculosa.

Zwei Fälle von Lokalisation eines Naevus flammeus an den typischen Lokalisationsstellen der Atrophia cutis idiopathica zeigen den gewissermaßen nur graduellen Unterschied zwischen beiden Affektionen.

Fall VII. W. H., 12 Jahre alt, Abteilung Prof. Friedländer, Wilhelminenspital, 22. VI. 1917. Ausgedehntes Feuermal, die Nates nach oben bis zur Crista ossii ilei, die Außenseite der Oberschenkel bis zum Kniegelenk, vorne vom Poupartischen Bande bis über die Patella bedeckend. Kein Zeichen der Atrophie.

Fall VIII. H. F., 32 Jahre alt, Prot. Nr. 1006/14, Ambulatorium Wilhelminenspital. Ausgedehnter Naevus flammeus, die beiden Nates bis zur Crista ossis ilei bedeckend, dann die Beugeseite des linken Oberschenkels bis zum Kniegelenk, vorne vom Poupartischen Bande nach abwärts bis zum unteren Drittel des Oberschenkels verlaufend. Keine Zeichen von Atrophie.

Schließlich seien noch zwei Fälle erwähnt, bei denen typische idiopathische diffuse Hautatrophie mit maculöser Atrophie vereinigt waren.

Fall IX. 42jähriger Hauptmann, Vereinsreservespital Nr. 1. 16. III. 1918. Typische Akrodermatitis atrophicans von der Crista ossis ilei und dem Poupartischen Bande beiderseits abwärts die ganze untere Extremität beiderseits affizierend; Kniegelenke, Sprunggelenke, Fußrücken mit verdickter, schuppender, blauroter Haut bedeckt. Ad Nates und an der Innenseite beider Oberschenkel zahlreiche maculöse Atrophieen in der blaurot verfärbten, aber noch nicht atrophischen Haut, zum Teil die von mir beschriebenen Säckchenbildung zeigend. Diese Erkrankung beobachtet Pat. schon seit langem, ohne daß sich im Zustandbilde in den letzten Jahren irgend etwas geändert hätte.

Fall X. Analoger Fall, nur ausgedehnter. 24jährige Köchin, dermatologische Abteilung, Wilhelminenspital, aufgenommen mit Lues receus; Januar 1921. Typische Atrophia cutis idiopathica diffusa an beiden unteren Extremitäten von der Crista ossis ilei und dem Poupartischen Bande an bis zu den Zehen lokalisiert. Ad Nates, an der Innenseite der Oberschenkel, an den Unterschenkeln spärlicher, zahlreiche maculöse Atrophien bis zu Kronengröße, zum Teil mit hernienartigen Vorstülpungen. Demonstriert in der Sitzung der Wiener Dermatolodischen Gesellschaft 1921, Februar.

Eine einfache Überlegung über diese 10 Fälle und die bereits früher publizierten muß zur Annahme des Angeborenseins im weitesten Sinne führen. Nun konnte ich bei allen sonstigen zahlreichen Fällen von Hautatrophien, besonders bei den idiopathischen diffusen auch öfters das Vorhandensein anderer angeborener Mißbildungen, wie Ohrdegenerationen, Hyperplasie des Genitales, der Schilddrüse, abnorme Behaarungsverhältnisse, Wirbelsäulenverkrümmungen, auch Wunderlichkeiten des Wesens und abnormes Verhalten der Psyche feststellen. Bettmann findet dasselbe in seinen Fällen von Poikilodermia, Verbildung des äußeren Ohres, Schwimmhautbildung, partielle Agenesie des Bartes, abnorme Behaarung. Volk konnte ebenfalls in einem von ihm demonstrierten Falle Hypoplasie des Genitales feststellen, was ihn

veranlaßt, an endokrine Störungen zu denken. Es ist also kein Zweifel, daß die Kasuistik entschieden zugunsten keimplasmatischer Grundlagen und intrauteriner Einflüsse für das Entstehen der Atrophodermien spricht.

Ein weiterer Beweis für die angeborene Disposition der Atrophodermien ist das analoge Verhalten der elastischen Fasern sowie anderer histologischer Befunde bei den angiomatösen Naevi und der Atrophia cutis idiopathica. Die Feuermäler zeigen Ektasie und Hyperplasie der Venen, Verdickung der venösen Capillarwand, Fehlen der Wandung im Stratum papillare, Verdünnung der Epidermis, Fehlen des Papillarkörpers bis zur vollständigen Ebenheit (Unna). Elastin fehlt fast völlig in den Venenwandungen, im Papillarkörper und im entsprechenden Cutisbereich und ist überhaupt spärlich entwickelt. Daraus erklärt sich die Progredienz der Feuermäler, die Neigung sich zu stielen, Knoten zu bilden, sich abzuschnüren, weil das Elastin der Umgebung die angiomatösen Partien knopfartig emportreibt (Unna).

Die Analogie mit den histologischen Veränderungen der Atrophodermien ist in die Augen springend. Die Analogie geht so weit, daß man bei der histologischen Untersuchung vorgeschrittener Hautatrophien oft im Zweifel ist, ob man einen Naevus angiomatosus oder eine Hautatrophie vor sich hat. Das einzige Differente ist das Vorhandensein entzündlicher Rundzelleninfiltrate bei der Atrophie. Dies ist das Zeichen der sekundären Schädigung. Auch die Weiterentwicklung der Atrophodermien zeigt Analogie. Sie breiten sich peripherwärts aus, die maculösen wölben sich tumorartig vor (Oppenheim), es kommt zu Wucherungen des Kollagens, was auch bei den Naevi beobachtet wird und zur Entwicklung von varixähnlichen Bildungen (Oppenheim) führt. Diese weitgehende Analogie führte mich dazu, für die typischen Fälle von Atrophia cutis idiopathica universalis und auch zum Teil für Fälle von Akrodermatitis atrophicans Herxheimer, die Drucktheorie Unnas für die Entstehung der Naevi heranzuziehen. Siehe meine oben zitierte Publikation 1913: „Zur Ätiologie der idiopathischen Hautatrophie" (Wien. klin. Wochenschr.) In allen diesen Fällen führt der intrauterine Druck an umschriebenen Stellen und der Zug über maximal flektierte Gelenke, wie Knie und Hüftgelenke, zu jener Schädigung des Elastins, die dann später die Atrophodermie bedingt. Daß die elastischen Fasern in erster Linie durch Zug und Druck geschädigt werden, daß Bakterien und ihre Toxine, Fäulnis, Hitze, Kälte, chemische Einflüsse usw. fast keine Rolle hierbei spielen, habe ich auf Grund zahlreicher Experimente in meiner Arbeit: „Über die Beeinflussung des elastischen Gewebes durch Tuberkulose" (Wien. klin. Wochenschr), 1920, zu beweisen versucht. Klinisch zeigt



sich dies an den Striae gravidarum, an den Druckatrophien, an den Veränderungen des elastischen Gewebes über Knie- und Ellbogenstreckseiten usw. Auch Fälle, wo angeborene Atrophien ausschließlich an Ellbogen- und Kniestreckseiten vorkommen, beweisen dies.

Fall IX. K. A., 27jähriger Anstreicher, wegen Lues in Behandlung. Prot. Nr. 1248/913. An den Streckseiten beider Ellbogen und Knie finden sich fünfkronenstückgroße, bläulichrote, gefältelte, verdünnte, von vorspringenden Venen durchzogene und abschuppende Hautpartien. Seit Kindheit vorhanden.

Dieses intrauterin bereits geschädigte Elastin bewirkt dann durch die verschiedensten Einflüsse den Symptomenkomplex der diffusen, idiopathischen, progressiven Hautatrophie mit der typischen Lokalisation an unteren und oberen Extremitäten, wie es uns sattsam bekannt ist. Wir haben also diese Fälle nicht als direkt keimplasmatisch bedingte Anomalie im Sinne Meirowskys anzusehen, sondern durch intrauterinen Einfluß. Die Heredität, das gleichzeitige Vorhandensein anderer Mißbildungen sowohl an der Haut als auch am übrigen Körper wäre so aufzufassen, daß der intrauterine Druck und Zug über den Gelenken (z. B. durch abnorme Kleinheit des Uterus bedingt) ebenso als keimplasmatische Anomalie der Mutter aufzufassen ist.

Was die anderen Arten der Atrophodermien betrifft, ob sie nun idiopathisch in die Erscheinung treten oder deuteropathisch, ob sie circumscript und maculös sind oder diffus, so haben wir es hier mit einer keimplasmatisch verursachten Abweichung von der Norm insofern zu tun, als daß das Elastin widerstandsschwächer den verschiedenen Noxen, also auch den endocrinen Einflüssen, gegenüber angelegt ist. Deren Intensität, der Grad der Widerstandsschwäche und der Ort dieser wird dann das jeweilige klinische Bild bedingen.

Selbstverständlich wird eine überaus starke Noxe auch normales Elastin von vornherein schädigen können und diese Fälle wären eigentlich als primäre Atrophodermien zu bezeichnen.

Schlußsätze:

Die Atrophodermien haben eine angeborene Grundlage. Beweise:

1. Hautatrophien und Naevi vasculosi kommen gleichzeitig vor. (Obere Extremität Naevus vasculosus, untere Extremität totale Atrophie.)

2. Hautatrophien kommen an Stellen vor, wo gewöhnlich Naevi vasculosi zu sitzen pflegen, z. B. an der Stelle des Mongolenfleckes.

3. Maculöse Hautatrophien zeigen in der Umgebung Hautveränderungen, die angeborener Natur sind; z. B. Lichen pilaris umgibt kranzförmig maculöse Atrophien.

4. Hautatrophien kommen mit sonstigen angeborenen Anomalien gepaart vor. (Fibrome, Ohrverbildungen, Hypoplasie des Genitales.)



5. Hautatrophien kommen familiär und vererbt vor.

6. Hautatrophien und Naevi vasculosi haben ähnlichen histologischen Bau. (Fehlen der Elastica, Verstrichensein der Papillen, Erweiterung der Gefäße.)

7. Naevi vasculosi und cavernosi zeigen öfters Veränderungen im Sinne der Atrophie.

8. Bei Neugeborenen zeigen Angiocavernome in den zentralen Anteilen angeborene Cutisdefekte.

9. An den Streckseiten der Ellbogen und Knie finden sich schon frühzeitig degenerative Elastinveränderungen; dort lokalisieren sich mit Vorliebe Hautatrophien.

Diskussion.

Herr **R. Volk**-Wien. Die schöne, scheinbar gut fundierte Theorie Oppenheims befriedigt doch nicht ganz, vor allem erklärt sie uns jene Fälle nicht, auf die ich bei der deuteropathischen Atrophia cutis mac. luetica hingewiesen habe, bei welcher eine solche Schwäche des elastischen Gewebes vorübergehend bestehen kann.

Unsere Meinung geht nun dahin, daß es sich bei diesen Vorgängen um mehr oder minder schwere Störungen der innersekretorischen Drüsen handle. Bezüglich der näheren Begründung dieser Meinung verweise ich auf eine demnächst erscheinende Arbeit meines Internarztes Dr. Singer. So viel sei nur heute erwähnt: Wir haben mehrere Fälle von Hautatrophien analysiert und finden bei einer z. B. fast universellen Hautatrophie nach Lues 2 Jahre vor Einsetzen der Hautveränderungen Menopause bei der 36jährigen Patientin, nach Abschluß der antiluetischen Kur eine ganz auffallende Fettentwicklung.

Ein 15jähriger Bursche mit Anetodermia cutis zeigt eine auffallende Unterentwicklung des Genitales und der sekundären Geschlechtscharaktere, Status thymico-lymphaticus, was auf eine Hypofunktion der Geschlechtsdrüsen, evtl. mangelnde Involution der Thymus zurückzuführen wäre. Pharmakologische Prüfung ergibt Zeichen einer Erhöhung des Vagustonus.

Ein dritter Fall: Ein junges Mädchen mit einer Atrophia cutis idiopathica bietet dysmenorrhoische Beschwerden, einen stark maskulinen Behaarungstypus mit Hypertrichose, Cataracta corticalis et polaris posterior, welche nach verschiedenen Autoren auf eine Insuffizienz der Epithelkörperchen zurückzuführen ist. Es dürfte sich um eine Hyperfunktion der Nebennieren-Rindensubstanz handeln, dem entspricht auch eine pharmakologisch nachweisbare Erhöhung des Vagustonus, doch ist auch der Sympathicus leicht ansprechbar. Man muß also, wie so häufig bei innersekretorischen Störungen, eine Störung des pluriglandulären Gleichgewichtes annehmen.

Aber auch in der Literatur finden sich, wenn auch noch nicht viele, so doch einige Angaben, welche im selben Sinne zu deuten sind, ich verweise diesbezüglich auf die bereits erwähnte Arbeit.

Wir müssen nun annehmen, daß die verschiedenen Formen der Atrophie ätiologisch eine Einheit darstellen, das dispositionelle Moment wäre in der Störung der inneren Sekretion zu suchen (Autotoxin Jadassohns, Unna, Bloch bei einem Falle von Bence-Jonesschen Albuminurie), wozu dann noch andere äußere Schädlichkeiten hinzutreten, welche die Lokalisation bedingen. Erklärlich wäre dann auch die passagere Disposition, weil ja durch unsere Therapie, z. B. bei Lues, auch die Schädigung der Drüse und damit die Störung der innersekretorischen



Vorgänge behoben wäre. Aber auch mit der Oppenheimschen Theorie läßt sich unsere Annahme wenigstens teilweise in Einklang bringen, wenn man eine intrauterine Erkrankung der Drüsen mit innerer Sekretion annimmt.

Herr **K. Herxheimer**-Frankfurt a. M. Man müßte sich zunächst über die Auffassung klar sein: Was ist Atrophodermie? Wir waren in Wien 1913 übereinstimmend, daß bei Anetodermie, bei Acrodermatitis chron. atrophicans ein entzündliches Infiltrat vorausgeht, und wir sehen ja auch, daß die elastischen Fasern gerade im lymphocytären Infiltrat schwinden. Ich kann mich vorläufig mit Oppenheims Theorie nicht einverstanden erklären, zumal auch seine Gründe sich auf ein zufälliges Zusammentreffen mit angeborenen Anomalien stützen.

Herr **M. Oppenheim**-Wien: **Schlußwort.**

Ich muß doch im allgemeinen meinen Standpunkt der Theorie des Angeborenseins der meisten Hautatrophien, sowohl der idiopathischen als auch der deuteropathischen, der maculösen wie der universellen, beibehalten. Die Widerstandsschwäche des Elastins, die trotz der Entzündungserscheinungen das Primäre ist, ist angeboren; sie kann natürlich auch durch spätere Schädigungen entstehen, wie der Blochsche Fall von maculöser Atrophie bei Bence-Jonesscher Albuminurie beweist. Bei den Fällen von Acrodermatitis atrophicans Herxheimer müssen wir uns vor Augen halten, daß die Prädilektionsstellen die Streckseiten von Ellbogen, Knie, Sprunggelenk und Vorderarm sind, alles Stellen, wo die elastischen Fasern, wie bereits erwähnt, schon in der frühesten Kindheit Degenerationszeichen aufweisen können. Daß dann Infektionen, Temperatureinflüsse usw. zur Ausbildung dieses Krankheitsbildes führen können, ist weiter nicht verwunderlich.

Daß Atrophien sich oft im höheren Lebensalter entwickeln, spricht auch nicht gegen meine Annahme. Wir sehen, daß Naevi sich jederzeit an der Haut ausbilden können; ich erinnere nur an das späte Auftreten von Naevi vasculosi und von Fibromen bei Morbus Recklinghausen.

---

30. Herr **Ullmann**-Wien: **Zur Klinik und Genese des Arsencarcinoms.**

Ullmann berichtet über 4 Fälle eigener Beobachtung von multipler Epitheliombildung auf dem Boden von Arsenikkeratosen, die er im Verlaufe von 30 Jahren zu beobachten Gelegenheit hatte. Sämtliche verliefen letal und waren die Folge mehrjährigen Gebrauches von Solut. Fowleri. Es war in 2 Fällen zu je 3 Epitheliomen u. zw. an Stirne, Ferse und Knöchel, ferner Finger, Ferse und an der Zungenschleimhaut — bisher wurde an der Schleimhaut noch niemals ein Carcinom n. As. beobachtet — einmal an der Zehe und Unterschenkel und einmal an der Stirne und einem Finger gekommen. Die histologischen Veränderungen bei zweien dieser Fälle und von mehreren exstirpierten Stellen erhoben, ergaben in allen bis auf ein Neoplasma ver-



hornende Plattenzellenepitheliome, einmal ein schlauchförmig angeordnetes Neoplasma von basocellulärem Charakter. Baldige örtliche Rezidive wiesen wohl scheinbar auf eine gewisse Malignität, die größer ist als bei gewöhnlichen Plattenzellenepitheliomen der Haut. Die Ursache dieser relativen Malignität liegt in der intensiven Verhornung und schlechteren Ernährung der gesamten Epidermisschichten, deren großer Vulnerabilität und schmerzhaften Rhagadenbildung ohne Heiltendenz. Außerdem in zumeist viel zu spät erfolgter nicht radikal genug durchgeführter Exstirpation. Die bisherige Literatur ergibt 41 Fälle von As-Ca., von denen die meisten in angloamerikanischen Ländern, die wenigsten bisher in Deutschland beobachtet wurden. In relativ frühem Alter unter 40 Jahren entstehend, häufiger bei Männern als bei Frauen, blieben die Neoplasmen meistens in ihrem Beginne unbeachtet und wurden meistens so bösartig. Es kamen auch Fälle mit sehr vielen Epitheliomen, selbst generalisiertem Vorkommen über den ganzen Körper zerstreut, zur Beobachtung. Doch ist der Lieblingssitz der ersten Epitheliome zumeist die Flachhand-, Fußsohlen-, Finger-, Zehen- auch die Fersengegend. Es liegt nahe, dies mit den Hauptorten der Schweißsekretion in Zusammenhang zu bringen, zumal in mehreren Fällen auch Hyperhidrosis voranging oder Veranlassung war für den Arzt, überhaupt Arsen zu verordnen. Doch hat sich histologisch niemals ein Zusammenhang mit den Schweißdrüsenausführungsgängen erwiesen, auch nicht in den eigenen Fällen. In der Mehrzahl der Fälle war Psoriasis vulgaris, weit seltener andere Dermatosen oder interne Zustände Ursachen für die Arsenverabreichung. Letztere erfolgte fast immer intern in Form der Solutio arsenicalis. Die Keratosen gehen wohl oft, aber nicht immer mit lokaler Melanose einher und zeigen sich sehr deutlich meist schon nach einjährigem oft erst mehrjährigem Arsenikgebrauch. Die Epitheliome erscheinen erst nach vieljährigem Arsengebrauch bzw. Bestehen der Arsenschwielen. Ausnahmsweise sitzen die Epitheliome auch in anscheinend normaler nicht schwieliger Haut.

Von anderen präcancerösen Zuständen, die erfahrungsgemäß relativ oft zur Carcinombildung führen, wie die Seemanns-, Wetter- und Röntgen-Radiumhaut- u. a. Dyskeratosen sehr unterschiedlich, zeigt sich in den meisten der beschriebenen und auch an den vom Autor untersuchten Fällen wohl nirgends schon klinisch Atrophie der Epidermis, auch nicht der tieferen Hautschichten in der Nachbarschaft der malignen Bildungen, wohl aber findet man histologisch die Veränderungen der Dyskeratose im Sinne Dariers und ausnahmslos mehr oder weniger intensive Hyperkeratose und entzündliche Infiltration der Umgebung. Es entspricht dies der klinischen Tatsache, daß es meist die typischen umschriebenen Hyperkeratosen, Verrucositäten, „corns“ und

„warts“ sind, zumeist durch Zerrung oder Druck entzündlich gereizt, von denen die maligne Bildung, die Atypie des Epithels ihren Ursprung nimmt. Stets fand sich die Umgebung der Epitheliome histolog. mehr oder weniger von banalen Entzündungszellprodukten, Plasmazellen durchsetzt. Die umgebende Epidermis war in den oberen Hornlagen kernarm und stellenweise verdünnt aufgebaut, ab und zu mit Lücken behaftet. Das Stratum granulosum reich an Eleidin aber die Körner nicht in gewöhnlicher regulärer Anordnung um den Kern, sondern meist in unregelmäßigen größeren Tropfen konfluierend. Die Zellen selbst meist etwas reduziert. Die Stachelzellen verschiedentlich verändert. Die Kerne in amitotischer Teilung, das Protoplasma unregelmäßig vacuolisiert mit größeren und kleineren Höhlen versehen. Die Basalzellen teils normal regelmäßig, teils ebenfalls in vermehrter Kernteilung begriffen. Auch hier abnorme Vacuolenbildung,

Der Redner gibt Bilder bezw. Präparate von Epitheliomen teils von squamo- teils von basocellulärem Typus.

In einzelnen Präparaten ist der Papillarkörper weniger in anderen mehr, bis tief in Kutis von entzündlichen Zellelementen durchsetzt und ödematös. Die Epithelzapfen dazwischen vielfach gewuchert nach Breite und Tiefe verlängert. Auch die Follikeltrichter knospend vergrößert. Die elastischen Fasern sind im Bereiche der Entzündung und in deren Nachbarschaft deutlich im Schwinden begriffen, jedenfalls rarefiziert. In exstirpierten Partien der Hyperkeratose solcher Kranken gelang es dem Redner in letzter Zeit wiederholt Arsen deutlich nachzuweisen. Verschiedene Methoden der Zerstörung der organischen Substanz wurden herangezogen. Indes hat H. Brünauer (Klinik Ehrmann, Wien) auch den histolog. Nachweis des Arsens im Gewebe der Hyperkeratose mit Hilfe der von ihm etwas modifizierten Methode nach Justus erbracht. (Festschrift f. Unna. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 21.) Pathogenetisch interessant ist folgende Tatsache. Bisher wurden schwerere As-Hyperkeratosen, die bis zur Warzen- und Schwielenbildung gediehen, nur nach internem meist arzeneilich As.-Gebrauch durch excessiv langes Fortsetzen dieser Medikation — ohne oder auch mit Kenntnis eines Arztes — beobachtet. Es scheint, daß besonders diese Medikation ebenso wie längerer Gebrauch von Brunnen- resp. Trinkwasser oder gewerblichen Staubteilen zur As-Keratose und Epitheliombildung führen. Hingegen kommt es im Anschluß an intravenöse As-Zufuhr von As-Präparaten wie Salvarsan, Galyl u. a. gelegentlich wohl zu intensiver akuter Dermatitis mit As-Pigmentation und akuter Hyperkeratose, aber es gehen diese Erscheinungen regelmäßig wieder zurück. Bisher ist schwere jahrelange bleibende Hyperkeratose selten, As-Cancer nach intravenöser org. As.-Zufuhr überhaupt nicht beobachtet worden. Redner bringt einen



jüngst beobachteten Fall von akuter Salv.-Intoxikation im Bild und histologischem Präparat der akuten Hyperkeratose, in haselnußgroßen Knoten sich entwickelnd neben zahlreichen Erythem- und Pigmentflecken zur Demonstration. — Die intensive Arsenspeicherung in den Organen, Leber, Knochen, Milz usw. nach jahrelangem int. As-Gebrauch ist auch Ursache der intensiven und extensiven Arsenvergiftung der Oberhautschichten, welche in ihren sauerstoffreicheren Plasmaanteilen auch elektiv As an sich reißen, wodurch alsbald die normale Verhornung gestört wird und die Papillargefäße geschädigt werden. (Pigmentanhäufung im Papillarkörper.)

Zusammenfassung.

Das As-Ca. unterscheidet sich von anderen Epitheliomen gar nicht durch Zellcharakter und Aufbau, hingegen ist seine Entstehung an gewisse Veränderungen des Standortes gebunden. Dies ist, wie sich schon klinisch und auch histologisch zeigt, eine Dyskeratose, Dystrophie der Epidermis mit leichten atrophischen Erscheinungen kombiniert.

Die Epidermis zeigt demnach bei der As-Keratose ähnlich wie bei anderen Dyskeratosen verschiedene Veränderungen der Epithelschichten, anfangs hauptsächlich Hyperkeratose, Akanthose später leichte atrophische Veränderungen im stratum granulosum und stets auch nutritive, in der Menge und Verteilung des Eleidins, in der Form, Größe und Färbbarkeit der Zellkerne durch eigentümliche schmale Vakuolenbildungen um diese letzteren besonders ausgesprochen im stratum spinosum. Während dieser Phase keinerlei Veränderungen an den Gefäßen des Papillarkörpers und der tieferen Kutislagen, insbesondere Fehlen jeglicher Entzündungserscheinungen. In einzelnen schweren Fällen auffallend viel scholliges Pigment längs der Papillargefäße. Erst beim Hinzutreten der Entzündung, zumeist im Anschluß an kleine Verletzungen, Rhagaden und banale Infektionen, beginnt die Atypie des Epithels und zwar ausgehend:

Gewöhnlich von den höheren Epithellagen des Rete mucosum als squamo(spino-)celluläres, auch in seinen Metastasen regelmäßig verhornendes Epithelialkarzinom.

Seltener von den Basalzellen des Rete in der Formation der schlauchförmig angeordneten Cancroides (ulcus rodens). Zur Zeit des ersten Beginnes aller Epitheliome finden sich histologisch regelmäßig entzündliche Erscheinungen an der Grenze zwischen Epidermis und Kutis im Bindegewebe und auch an den Gefäßen. Daß mitunter verschiedene Krebsformen, auch gutartige Basalzellenkrebse ohne Tendenz zur Tiefenausbreitung und Metastasierung neben den viel häufiger verhornenden Plattenepithelkrebsen am selben Indivi-



duum beobachtet werden, beruht wohl darauf, daß die ganze Oberhaut in allen ihren Schichten durch As in ihrer Ernährung jahrelang, also dauernd gestört war. So zeigt sich pathogenetisch der stimulierende Reiz des As zuerst in Hypertrophie (Hyperkeratose), dann in Dystrophie und schließlich Atrophie gewisser Zellanteile, die uns die Bereitschaft des Gewebes zur Anaplasie im Sinne Ribberts vollkommen verständlich machen und damit die Multiplizität des As-Ca. erklären. Ebenso wie bei den Ca. der Greisen-, Seemanns- und Röntgen-Haut und bei denen Carcinomo- (Xero) -derma pigmentosum, ist hier das überstürzte Altern der Haut an der Metaplasie ursächlich beteiligt. Der konstante Nachweis von As, chemisch und histologisch, in den epidermoidalen Zellelementen, Schuppen, Haaren usw., auch noch viele Jahre nach Aussetzen des As-Gebrauchs, erklärt die Entstehung gerade dieser Form von Dyskeratose weit leichter als die anderer Dyskeratosen aus unbekannten Ursachen, wie z. B. die der Bowen disease oder die Fälle von gutartigem, multiplem Ulcus rodens oder multiplem Cancroide.

Anmerkung! Wegen noch immer fortbestehender Hindernisse in den Wiener Instituten, chemische und histologische Untersuchungen rasch durchzuführen, erscheint die ausführliche Publikation mit Tafeln und Tabellen (wie demonstriert) nach Beendigung der letzteren im Archiv für Dermatologie.

Diskussion.

Herr **Löwenberg**-Düsseldorf. Zu den beiden von mir früher mitgeteilten Fällen, die der Herr Vortragende erwähnte, möchte ich mir erlauben, folgendes zu bemerken: Der erste Patient ist im Jahre 1915 an einer interkurrenten Erkrankung gestorben. Die beiden carcinomatös entarteten Herde, die, wie ich in Münster berichtete, mit Röntgenstrahlen geheilt wurden, blieben geheilt. Neue Herde sollen nicht aufgetreten sein. Der Fall ist nicht so ausschlaggebend, weil eine mikroskopische Untersuchung nicht stattgefunden hat, doch glaube ich, an der Richtigkeit der Diagnose Carcinom nicht zweifeln zu können.

Ein um so größeres Interesse beansprucht dagegen der andere Fall, der nunmehr seit zehn Jahren in meiner Beobachtung steht. Ich habe ihm erstmalig im Jahre 1911 eine ulcerierte Keratose an der Ulnarseite des linken Handtellers excidiert und an ihr die auch in Münster von den Fachkollegen bestätigte Diagnose Plattenepithelcarcinom gestellt. Bis zum Jahre 1914 habe ich bei dem Kranken noch eine Anzahl Ulcerationen, die klinisch der excidierten durchaus glichen, mit Röntgenstrahlen zur Heilung gebracht. — Während der Zeit, die ich im Felde war, befand sich der Kranke in der Behandlung meines Kollegen Hesse. Einige an dem Mittelfinger der Hand auftretende Ulcerationen trotzten jeder Behandlung, und da sie immer exzessiver wurden, entschloß man sich zur Amputation des Fingers. — Im Jahre 1917 übernahm ich die Behandlung des Patienten wieder. Schon bald nachher zeigten sich wieder Ulcerationen, die ich aber mit Röntgenstrahlen bis zur Heilung bringen konnte. Um den Charakter der Ulceration noch einmal wieder zu studieren, excidierte ich zu Ende des Jahres am Daumen der rechten Hand wieder eine Ulceration. Die mikroskopischen Präparate wurden von unserem Düsseldorfer Pathologen als malignes Plattenepithelcarcinom be-



stätigt. Und nun kommt das auffallendste an meinem Fall: auch an der Beugeseite des Vorderarmes, ungefähr in der Mitte, trat eine Ulceration auf, obwohl hier keinerlei Keratosen sich befanden, und auch diese Ulceration, die weit entfernt von der eigentlichen Keratose auf völlig gesunder Haut entstand, entpuppte sich bei der mikroskopischen Untersuchung als ein malignes Plattenepithelcarcinom. Obwohl die mikroskopischen Präparate keine Anhaltspunkte dafür geben, daß es sich um eine Metastase handelt, so glaube ich doch, daß eine solche vorliegt, denn wie sollte man sich sonst das maligne Carcinom an der Beugeseite des Vorderarmes in völlig gesunder Haut erklären? Äußerlich waren zwar Anzeichen einer Lymphgangentzündung oder Verdickung nicht vorhanden. Die Annahme, daß dieser Tumor auf dem Boden eines alten Psoriasisherdes entstanden ist, glaube ich verneinen zu können, weil mir der sich sehr gut beobachtende Kranke erklärte, an den Beugeseiten der Arme nie psoriatische Herde gehabt zu haben.

Ich darf noch erwähnen, daß die Arsenkeratose bei meinem Patienten eine ganz außergewöhnliche Ausdehnung angenommen hat, und zwar nicht nur an den Händen, sondern vielleicht in noch stärkerem Maße an den Füßen, doch ist es an den Füßen bis jetzt noch nicht zu einer malignen Degeneration gekommen.

Zusammenfassend kann ich sagen, daß bei meinem Patienten sich wiederholt Arsenkeratosen in maligne Plattenepithelcarcinome umgewandelt haben, daß diese pathologische Veränderung aber auffallenderweise nur an den Händen stattgefunden hat, und daß die Malignität dieser Carcinome eine recht beträchtliche ist, die scheinbar auch zur Metastasierung führen kann.

31. Herr **Pinkus**-Berlin: **Cylindrom des Kopfes mit Bemerkungen über die Glashaut des Haares.**

Vor einer Reihe von Jahren hat Spiegler Geschwülste der Kopfhaut beschrieben, die von ihm als Endotheliome angesehen wurden. Neuere Untersuchungen haben bewiesen, daß diese Geschwülste epithelialer Natur sind. Sie gehören in das Gebiet der Basalzellepitheliome, und zwar zu der Form, welche Ribbert in seinem Geschwulstwerk als Cylindrom (Billroth) bezeichnet hat. Das sind Geschwülste, die nach Ribbert aus zylindrischen Strängen bestehen und durch den Einschluß hyaliner Kugeln und Stränge, die zuweilen auch verzweigt sind, gekennzeichnet werden.

Ich habe einen Fall dieser Art bei einem 43jährigen Manne beobachtet, bei dem sie seit dem Jahre 1914 entstanden waren, und der seit Ende 1920 in meiner Beobachtung ist. Außer den Kopftumoren zeigte er um die Nase herum und an der Oberlippe flache in der Farbe nicht veränderte Erhebungen, die als Epithelioma adenoides cysticum (Brooke), Trichoepithelioma (Jarisch) anzusehen sind. Auch am Körper befindet sich eine ganze Anzahl solcher Tumoren. Ich habe ihm die meisten Geschwülste bereits exstirpiert, sie von Herrn Watanabe in Serienschnitte zerlegen lassen und diese Schnittserien teilweise rekonstruiert. Es gelang hierdurch, die noch nicht ganz erforschte Morphologie der Spieglerschen Tumoren vollkommen klarzulegen.



Vom Oberflächenepithel, oft nahe einer Haarfollikelgruppe, manchmal auch vom Follikelepithel selbst, gehen in großer Zahl zarte Epithelbildungen aus, die dem Epithelioma adenoides cysticum (Brooke) völlig gleichen. Diese Tumoranteile nenne ich lieber mit dem bequemeren Namen Jarischs Trichoepitheliom. Den großen Geschwulstanteil nenne ich Spieglergeschwulst oder Cylindrom.

Das Trichoepitheliom stellt ein zartes Netz- und Fransenwerk von Epithelzellbalken dar, dessen Zellen denen des Follikelepithels gleichen, auch talgdrüsenzellenähnliche Gebilde umschließen. Das ganze bildet einen kleinen rundlichen Klumpen, der in einer Hülle von feinfaserigem, dichten Bindegewebe liegt. Dieses Bindegewebe gleicht in Form und Färbung demjenigen des Papillarkörpers und um die Haarfollikel herum. Diese feinfaserige Bindegewebshülle ist scharf abgegrenzt von der gewöhnlichen grobfaserigen Cutis. Ähnliche Epithelzapfen wie die, welche das Trichoepitheliom bilden, findet man normalerweise nicht selten in der Haarbeetgegend normaler Haarfollikel. Die reinen Trichoepitheliome stellen sich als abgeschlossene fertige kleine Tumoren dar.

An diesem Trichoepitheliom hängt der eigentliche Spieglertumor daran. Bei weitem nicht alle Trichoepitheliome setzen sich aber in einen Spieglertumor fort. Bei den großen Tumormassen ist der Zusammenhang wohl infolge der Unübersichtlichkeit der Serien großer Schnitte nicht immer deutlich zu erweisen. Außerdem wäre es wohl möglich, bei den großen Tumoren an einen sekundären Zusammenschluß beider Tumorbestandteile zu denken, wie man ihn bei den Basalzellepitheliomen zwischen Tumor und Epidermis so häufig sieht. Klare, völlig beweiskräftige Bilder geben aber die ganz kleinen, nur aus wenigen Zellbalken bestehenden Anfänge des Cylindroms. Diese kleinen Tumoren auch als die jüngsten anzusehen, ist bei dem offenbar kontinuierlichem Wachsen der Affektion wohl ohne weiteres erlaubt. In diesen kleinen Tumoren findet man sichere Zusammenhänge zwischen Trichoepitheliom und Cylindrom. Aus dem zarten Trichoepitheliom gehen kurze und dünne zylindrische Stränge ab und in die dicken wurstförmigen Balken des Cylindroms über. Ebenso hängen die einzelnen dicken Balken des Cylindroms untereinander durch dünne Stränge zusammen. Diese Art des Zusammenhanges zwischen Oberhaut, Trichoepitheliom und Cylindrom habe ich an mehreren ganz kleinen Geschwülstchen auffinden können.

Mit dem Gesagten ist die Art der Tumoren festgelegt. Es handelt sich um ein Basalzellepitheliom; die von Ricker und Schwalb behauptete Schweißdrüsenabstammung besitzt nach dem, was wir gefunden haben, anatomisch keine Begründung.

Die Beschreibung, welche ich von der Entstehung des Tumors im



Umriß gegeben habe, dürfte auch für die übrigen Fälle dieser so sehr charakteristischen Erkrankung zutreffen. So sieht der Fall von Frieboes nach der Gestalt seiner Tumoranteile ganz genau so aus wie der unsere, nur ist das Hervorgehen des einen aus dem anderen nicht so klar bewiesen worden wie in unserem Fall.

Ich habe nun nicht die Absicht, auf den Krankheitsfall und die vielen sich hier aufwerfenden Fragen einzugehen, sondern möchte unsere Beobachtungen dazu benutzen, eine Frage der normalen Anatomie der Epidermis zu lösen. Besonders für diese Frage war es wichtig. die epitheliale Natur der Tumoren und ihre Entstehung aus dem Epithel der Hautoberfläche zu beweisen.

Die Cylindromanteile der Tumoren bilden nicht nur in ihrem Inneren, sondern auch um sich herum an ihrer Oberfläche hyaline Substanz. Die hyalinen Gebilde im Inneren des Epithelzellbalkens sind ohne Zweifel aus den Epithelzellen selbst entstanden. Denn hier im Inneren der Balken gibt es nichts weiter als Epithelzellen. Sie entstehen nach der allerneuesten Beschreibung von Alezais und Peyron aus den Epithelzellen, indem eine äußere Lage dieser Zellen hyalin wird und sich weiterhin zu Tropfen zusammenballt. Unna hat die Entstehung des Hyalins schon vor fast 30 Jahren ebenfalls als intracellulär geschildert. Ähnliches sehen wir in unseren Präparaten, indem die Zellage um die ausgebildeten inneren Hyalinstränge herum bereits ein Protoplasma besitzt, dessen Färbung derjenigen der hyalinen Klumpen ähnlich ist. Entsteht das Hyalin im Inneren der Cylindrombalken aber aus epithelialen Zellen, so liegt kein Grund vor, die hyalinen Scheiden um die Cylindromstränge herum als anderer Entstehung anzusehen als das Hyalin im Inneren. In unserem Fall wenigstens deutet das Aussehen jedenfalls darauf hin, daß diese äußere homogene Hülle ganz rein epitheliale Ausscheidung ist. Wir finden Zellstränge ohne diese Hülle, solche mit ganz dünner Hülle und alle Zwischenstufen bis zu ganz dicken, ja bis zu solchen, wo die äußeren Hüllen mit den inneren Hyalinsträngen und Kugeln zusammenfließen unter Verschwinden der epithelialen Grundlage. Dieses Zugrundegehen der Zellelemente ist bereits von Dubreuilh beschrieben worden.

Nun gibt es in der normalen Haut ein Gebilde, das sich zum Epithel genau so verhält, wie die hyalinen Hüllen im Cylindrom zu dessen zelligen Bestandteilen. Dies sind die hyalinen Membranen der Schweißdrüsen und die Glashaut des Haares, vielleicht gehört hierher auch die noch umstrittene, vielleicht nur stellenweise sich bildende Membran zwischen Oberflächenepithel und dem bindegewebigen Papillarkörper. Von diesen hyalinen Membranen soll uns hier nur die Glashaut des Haares beschäftigen. Die Glashaut des Haarfollikels ist in der außerordentlich starken Kopfbehaarung unseres Falles sehr schön aus-



gebildet und leicht zu studieren. Die jungen Haarfollikel besitzen sie noch nicht. Während das Haar weiterwächst, legt sie sich an, bildet sich immer stärker aus, und liegt im ausgebildeten Haare als dicke homogene zylindrische Hülle der äußeren Wurzelscheide auf, sendet bis zu 20 ringförmige Fortsätze zwischen die Zellen der äußeren Wurzelscheide hinein, aus dieser ebensoviel zirkuläre Wülste abteilend. Auf Längsschnitten durch die Mitte des Haares sieht man die Glashaut als Längsstrang außen auf der äußeren Wurzelscheide und die quergeschnittenen Ringe als schräge, meistens abwärts gerichtete keulenartige Hervorragungen zwischen die Zellen der äußeren Wurzelscheide hineinragend. Auf Längsschnitten, die den Haarfollikel fast tangential treffen, sieht man die Ringe der Glashaut als quere Streifen. Die Glashaut ist jedenfalls eine ziemlich kompliziert und charakteristisch angeordnete Membran, die sich mit der vollen Ausbildung eines kräftigen Haares jedesmal von neuem abscheidet. Unna hat deshalb in seinen ersten bewunderungswürdigen Arbeiten über den Bau des Haares, die so gut wie alles jetzt bekannte schon enthalten, die ausgebildete Glashaut als eine Eigentümlichkeit des alternden Haares bezeichnet.

Die Glashaut des Haares besteht nicht aus Zellen und Fasern, sie ist eine von der äußersten Lage des Follikelepithels (der äußeren Wurzelscheide) ausgeschiedene hyaline Membran. Man sieht in ihr ganz so wie in der hyalinen Hülle des Cylindroms nur eine feine wabige Struktur. Manchmal wird sie so dick, daß man in ihr die schon von Unna beschriebene äußere und innere Lage unterscheiden kann, die äußere kompakt, die innere lockerer wabig. Ich halte es für sicher, daß beide Teile vom Follikelepithel ausgeschieden werden.

Die Glashaut des Haares erstreckt sich von der Gegend, bis in die beim Haarwechsel das Kolbenhaar aufsteigt, bis zum Grunde des Follikels. In starken Haaren scheint sie auch die innere Fläche der äußeren Wurzelscheide zu überziehen, in der die Papille steckt, doch ist dieser Punkt noch umstritten.

Bei Haarwechsel zieht die Glashaut sich zusammen. Es scheint, als wenn sie dann einfach aufgesaugt werde, und es scheint, als ob sie nicht ein festes Gebilde wäre, wie sie im gehärteten Schnitt erscheint, sondern eine weiche halbflüssige Substanz, die deshalb der Aufsaugung im Gewebe leicht verfallen kann.

Diskussion.

Herr **Frieboes**-Rostock. Ich kann mich den Ausführungen des Herrn Vortr., daß die hyaline Schicht, die die Zellenballen und Zellenschläuche bei den Spieglerschen Endotheliomen abschließt, ein Produkt der Tumorenzellen sein soll, nicht anschließen.

Sowohl die Untersuchung an einem einschlägigen Fall aus der Bonner Hautklinik sowie die Untersuchungen an Tumoren der gleichen Art aus dem Rostocker



Material haben meines Erachtens die bisherige Ansicht, daß dieses hyaline Band umgewandeltes, mit dem Tumorenwachstum gleichen Schritt haltendes Bindegewebe ist, restlos bestätigt. Gerade bei den Anfangsstadien dieser Tumoren kann man sehr schön sehen, wie zunächst ein Mantel von feinfaserigem Bindegewebe die Tumorenzellen gegen die Umgebung abschließt, und wie dieser Mantel allen Biegungen und Knickungen des Tumors folgt und sich dann schließlich aus uns unbekannten biologischen Gründen in anscheinend homogenes hyalines Gewebe umwandelt.

Zu Unnas Bemerkung dazu weist Frieboes darauf hin, daß der Begriff „Bindegewebe" heutzutage weiter gefaßt werden muß als früher, entsprechend der embryonalen Entwicklung dieses Fasersystems. Unsere mikrochemischen und biochemischen Methoden sind leider noch nicht so ausgearbeitet, daß wir alle Arten von „Bindegewebsfasern" differenzieren können. Sicher jedenfalls kann man sagen, daß das kollagene und elastische Bindegewebe lediglich Grundfasern darstellt, die mit sog. Kollagen und Elastin imprägniert sind.

„Leimgewebe" ist ein Begriff, mit dem heute biologisch nicht mehr gearbeitet werden kann.

32. Herr **Ehrmann: Über den Zusammenhang der Neurodermitis mit Erkrankungen des Verdauungstraktes und Störungen der inneren Sekretion.**

Ich möchte hier eine Reihe von Erfahrungen mitteilen, die sich über einen Zeitraum von mehr als 25 Jahren erstrecken, und von denen einiges von mir bereits veröffentlicht wurde. Der Zweck der vorliegenden Arbeit ist es, diese zu vervollständigen und sie etwas mehr bekannt zu machen, als sie es bisher zu sein scheinen.

Sie betreffen jene Formen von Dermatosen, die man nach Brocq als Neurodermitis, nach Vidal als Lichen simplex chronicus, nach Neisser als Dermatitis lichenoides pruriens und nach einigen französischen Autoren als Eczème en plaques bezeichnet. Ich verfüge über eine Anzahl von etwa 120 Fällen, von denen einige jahrzehntelang beobachtet wurden. Die Zahl der Fälle, die ich mehr oder weniger flüchtig gesehen habe, geht über diese Zahl weit hinaus.

Bei vielen konnte ich den Beginn aus einem mehr oder weniger ausgedehnten Pruritus, besonders der bekleideten Körperstellen, verfolgen. Bei manchen Fällen befällt er auch das Gesicht und selbst den Kopf. Eine Reihe von Kranken sind mit ausgebildeter Neurodermitis mit noch vorhandenem ausgedehnten Pruritus erschienen, bei anderen war er anamnestisch festzustellen, bei einer Reihe von anderen kann er auch gefehlt haben. In einem Falle trat Pruritus und Dermographismus zuerst im Jahre 1892 auf. Die erste Neurodermitisfläche auf dem linken Unterschenkel im Jahre 1898.

Auffallend ist die Vermehrung der Neurodermitisfälle in den letzten 4—5 Jahren, d. h. in den letzten Kriegs- und den Nachkriegsjahren mit der ganzen anomalen Ernährungsart der Bevölkerung.



Im Gesicht beginnt der Prozeß an den seborrhoischen Stellen akut und subakut in Form von Rötung und Schwellung in der Umgebung der Augen, den Augenbrauen, der Stirne, dem Kinn und den Wangen, um später im Laufe der Jahre durch flache Lichenifikation in die chronische hypertrophische leontiasis-ähnliche Form überzugehen. Am allerhäufigsten jedoch tritt er auf umschriebenen Stellen des Halses, des Stammes und der Extremitäten auf, und da auf den Seitenteilen des Halses, an der Grenze der behaarten Kopfhaut des Nackens, vorwiegend bei Frauen, den Ellbogen- und Kniebeugen, in der Genitocruralgegend, in den Achselhöhlenfalten, auf Stamm und Extremitäten besonders über den vorspringenden Knochenteilen des Schultergürtels und Beckens, über den vorspringenden Muskelbäuchen und Sehnen des Rückens und der Extremitäten. Es tritt im Beginn meist scharf umschriebene Rötung, dann abwechselnd auf diesem Boden periodisch punktförmiges Nässen, auch Bläschenbildung, auf, dann leichte Infiltration mit Bildung polygonaler, aneinander mosaikartig abgepaßter und wie abgeschliffen aussehender Knötchen, dann grobe Felderung mit Vertiefung der Furchen, Verdickung der Haut mit Zunahme der Hornschicht, und besonders auf den unteren Extremitäten und in der Cubitalgegend warzige, drusige und wulstige, scharf umschriebene Bildungen und scharf begrenzte Gruppen von hornigen, kegelförmigen oder mehr flachen, hanfkorn- bis erbsengroßen Excrescenzen auf, all das zumeist intensiv juckend. Die weniger ausgebildeten Formen können auch spontan zurückgehen und hinterlassen meist eine bräunliche Verfärbung mit kleineren Pigmentierungen in der Umgebung, in seltenen Fällen kombiniert mit Entfärbung (Neisser, Ehrmann).

In allen Fällen fast, sicher aber in den jüngeren, ist ausgesprochener Dermographismus vorhanden. Man kann mit einem abgerundeten Stäbchen, am besten einem sterilisierbaren Glas- oder Metallstab von ca. 3 mm Durchmesser, in dem man kräftig über die Haut der Schulter- oder Brustgegend streift, so daß ein leichter Eindruck entsteht, zunächst eine Rötung mit umschriebener Cutis anserina (Kontraktion des pilären Muskelapparates) erzeugen; das ist wohl auch bei den meisten gesunden Menschen möglich. Dann tritt nach vorläufigem Schwinden der Cutis anserina um die Follikel ein kleinknötchenförmiges Ödem auf, das zu einer streifenförmigen Quaddel konfluieren kann. Diese Erscheinung steht schon außer der Norm, doch ziehe ich sie, wenn sie flach bleibt, noch nicht in den Bereich des Pathologischen. Als charakteristisch bezeichne ich nur jene Fälle, bei welchen sich die Quaddel über etwa 1 mm erhebt, wobei sie von einer breiten, diffus endigenden Rötung begleitet wird; oft ist zwischen gerötetem Hof und Quaddel beiderseits je ein anämischer Streifen zu sehen. In einzelnen Fällen fehlt die erste

Rötung, es entsteht auf anämischem Boden eine weiße, hohe Quaddel (negativer Dermographismus). In ganz alten Fällen, etwa $^1/_2$% derselben, kann der Dermographismus fehlen. Die Ursache wird später klar werden. Bei seniler Atrophie fehlt der Dermographismus gänzlich. Zur Erzeugung des Dermographismus ist der Rücken und die Brust am besten geeignet, offenbar wegen des stärkeren Muskellagers dieser Stellen. Ein wesentlicher Umstand muß beachtet werden, nämlich daß der Dermographismus bei niederer Temperatur der Umgebung leichter zu erzeugen ist als bei höherer Temperatur (bei Sommer- oder Zimmerwärme). Die Intensität der Erscheinung hängt von der Stärke des Druckes ab. Man kann mit demselben Strich an einzelnen Stellen stärker, an anderen Stellen schwächer andrücken, und es zeigt sich, daß an den schwächer gedrückten Stellen der Dermographismus ausbleibt oder nur schwach angedeutet ist. Durch Bestreichen mit Äther oder Äthylchloridspray kann er deutlicher gemacht werden. Im übrigen ist der Dermographismus um so deutlicher, je frischer der Fall ist und je rezenter die Ursachen seines Entstehens sind. Der künstlich erzeugte Dermographismus ist bei stärkerer Entwicklung zuweilen mit lokaler Juckempfindung verbunden.

Die letzten Ursachen der Neurodermitis hängen nach meiner Erfahrung I. von Störungen der Motilität und der Sekretion des Darmtractus, d. i. dem Chemismus des Verdauungsprozesses, bzw. des Stoffwechsels, II. von Störungen der inneren Sekretion und III. einer Kombination beider Ursachen ab.

I. Hauptgruppe.

1. Untergruppe. In einer auffallend großen Zahl der Fälle handelt es sich um Störungen der Magensaftsekretion, und zwar gänzliche Anacidität oder starke Hypacidität, Hyperacidität tritt nur in den seltensten Fällen als Begleiterscheinung anderer Störungen, wie spastische Atonie, zutage. Den ersten Fall von Neurodermitis mit Anacidität demonstrierte ich bereits im Jahre 1907[1]). Er ist auch schon in der ersten Auflage von Rieckes Lehrbuch von mir abgebildet. Den Patienten konnte ich jahrelang beobachten, er besserte sich immer wesentlich, so lange er Azidopepsin bekam. Auf meine Veranlassung hat dann mein verstorbener Assistent Wilhelm Lier mit Otto Porges zwei derartige Fälle untersucht und auch bei ihnen Anacidität gefunden. In 63 darauf untersuchten Fällen meiner Privatklientel und des Krankenhauses, die zum großen Teil auf der Abteilung Pal untersucht wurden, zeigte sich völliger Mangel freier Salzsäure in 20 Fällen. Dabei war Gesamtacidität 2—21. Zwischen 2 und 10 freie Salzsäure hatten 12 Fälle, deren Gesamtacidität sich auf 8—26 belief. Freie Salzsäure

[1]) Wien. dermat. Ges., Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. 87. 438.



10—20 war in 8 Fällen, der Höchstgehalt an Gesamtacidität war 35. In den anderen Fällen hielt sich die Salzsäure noch in normalen Werten, Hyperacidität war in einem Falle vorhanden. Es waren somit unter 63 darauf untersuchten Fällen 20 anacide, 12 stark hypacide und 8 ausgesprochen hypacide, wenn man die normalen Werte mit Schütz für freie Salzsäure mit 20—40 oder mit Kuttner von 20—60 annimmt, für die Gesamtacidität 40—60 nach Schmidtschem Probefrühstück. Die Untersuchungen wurden immer in größeren Zwischenräumen wiederholt und nur jene Fälle berücksichtigt, bei denen die subnormalen Werte dauernd waren. Die Angaben beziehen sich größtenteils auf Krankenhaus- und Sanatoriumsmaterial. In der Privatklientel gelingt es wohl selten, die Patienten zur Ausheberung des Magensaftes zu verhalten, wenn sie nicht subjektive Beschwerden haben. und das ist relativ nur in wenigen Fällen. Die aufs Geratewohl eingeschlagene Therapie gibt dann wohl häufig den Fingerzeig für die Ursache der Neurodermitis. Relativ frische Fälle von Neurodermitis heilen oft definitiv auf Darreichung von Acidolpepsin, sowie Krankenhauspatienten mit festgestellter Anacidität, solange sie im Krankenhaus waren und mit Azidopepsin sowie entsprechender Kost behandelt wurden, in wenigen Tagen symptomfrei wurden, vorausgesetzt daß die Neurodermitis nicht zu alt war. Wenn sie das Krankenhaus verließen, in schlechte Nahrungsverhältnisse versetzt wurden und nicht in der Lage waren, sich das Medikament zu verschaffen, in 8—14 Tagen in demselben Zustand zurückkehrten, in dem sie das Krankenhaus verlassen hatten. Eine Patientin (mit Dr. Spiro behandelt) die subakute Lichenifikation des Gesichtes und der oberen Brustgegend anfallsweise darbot, jahrelang lokal behandelt wurde, verlor ohne jede lokale Behandlung nach Darreichung von Azidopepsin sofort ihre Esscheinungen. Ich verfüge noch über eine ganze Anzahl solcher Fälle, im ganzen 18, die dauernd bobeachtet waren.

2. Untergruppe. Eine zweite Untergruppe von Verdauungsstörungen bei Neurodermitis bilden Störungen der Pankreasverdauung (Fettverdauung). Solche Störungen von Pankreasverdauungen finden sich bekanntlich oft vereint mit solchen der Magenverdauung. Die Störung der Fettverdauung ist bald mehr, bald weniger ausgesprochen, man stößt auf Fälle mit deutlichen Fettstühlen, Butterstühlen, wie ein in meiner früheren Publikation beschriebener mit W. Schlesinger beobachteter Fall des Landesgerichtsrates S., in anderen Fällen tritt die Störung in der Fettverdauung nicht so auffallend auf und kann erst durch Untersuchung des Stuhles nachgewiesen werden. Einen diesbezüglichen Fall will ich hier kurz anführen.

Patient R. S., Holzgroßhändler, 57 Jahre alt, zeigt abwechselnd Ekzematisation und Lichenifikation der Stirn, der Augenlider, auf-



fallenderweise ein Ekzem der Mundlippen und der Mundwinkel mit Hypersekretion von Speichel, Lichenifikation der Inguinalgegend und Kniebeuge, der Vorderarme und Hände. Auf Probekost nach Schmidt zeigte der Stuhl fast braunes Aussehen, makroskopisch Spuren von Schleim, Gallenfarbstoff und Urobilin positiv, Speisereste, und zwar viele Muskelfasern mit abgerundeten Ecken, nur angedaut, sehr viel Fettsäurenadeln, wenig Schollen von Bindegewebe. Der Gesamtbefund spricht für geringgradige Insuffizienz der Pankreasverdauung. Auf Darreichung von Pankreon mit entsprechender Kostregulierung schwand das Ekzem, welches bisher lokaler Salben- und Röntgenbehandlung aufs hartnäckigste widerstand, im Verlauf von 14 Tagen, ähnlich wie bei einer Reihe anderer Fälle.

Ein zweiter Fall betrifft einen Mann von 35 Jahren, D. S., der 4 Jahre lang in sibirischer Gefangenschaft war und dort eine Dysenterie durchgemacht hat. Er zeigt eine Neurodermitis des Unterschenkels, gleichzeitig besteht Ekzem der Mundwinkel und Mundlippen, ein so ausgesprochener Dermographismus, daß er dem Kranken von selbst schon längere Zeit auffällt. Darreichung von Pankreon bringt sowohl die Neurodermitis als das Mundekzem zum Schwinden. Das Auftreten von Insuffizienz des Pankreas nach Dysenterie ist in einer Reihe von Fällen bekannt.

Interessant ist in diesen Fällen die Hypersekretion des Speichels und das Ekzem der Mundlippen. Ich habe Mitte der neunziger Jahre in einer kurzen Mitteilung, später im Lehrbuch von Riecke, unter den Ursachen der Hypersekretion des Speichels mit nachfolgender Ekzembildung außer Störungen in der Wegsamkeit der oberen Luftwege auch Atonie des Darmes, namentlich spastische Atonie angeführt. Wie in den Fällen hier habe ich noch in einer Reihe anderer Fälle gleichzeitig Störungen der Pankreasverdauung neben Hypacidität gefunden. Nun hat seither Karo und Wörner im Jahre 1909[1]) über Salivation bei 2 Fällen von Störungen der Pankreasverdauung berichtet. Kuttner gibt im Handbuch von Kraus und Brugsch an, daß nach seinen eigenen Erfahrungen zur Achylia pancreatica Achylia gastrica in seltenen Fällen hinzutreten kann. Bei Pancreatitis indurativa haben Deaver und Walko in der Hälfte bis $^2/_3$ aller Fälle Subacidität resp. Anacidität festgestellt, bei vollständiger Achylia gastrica stellt sich oft auch Achylia pancreatica ein (Deaver zitiert nach Adolf Schmidt Handbuch von Kraus und Brugsch, Walko, Arch. f. Verdauungskrankh. 13. 1907). Auch in Fällen von Störungen der gallenausführenden Gänge kann man annehmen, daß es sich dabei gleichzeitig um Störungen im Duodenum handelt, die auf die Sekretion des Pankreassaftes einwirken. Über die Beziehungen der Pankreasfunktion zu der

[1]) Berl. klin. Wochenschr. S. 354.



der Thyreoidea werde ich später noch sprechen. Oft, auch in einem meiner Fälle, war alimentäre Glykosurie vorhanden.

Störungen der Dünndarmverdauung, die ich bei Fällen von Neurodermitis beobachtete, waren Diarrhöen. Die gewöhnlichen Folgeerscheinungen von Anacidität bzw. Achylie des Magens können auch dadurch entstehen, daß im unverdauten, in den Dünndarm kommenden Inhalt, nach Schmidt hauptsächlich in dem unverdauten Bindegewebe, sich schon im Dünndarm reichlich Mikroben entwickeln.

3. Untergruppe. Außer den Sekretionsstörungen des Magens beobachtet man Motilitätsstörungen desselben, besonders Atonie. Die Atonie des Magens führt schon bei Kindern vom 4. Lebensjahr an, selbst noch früher, zu Dermographismus und nummulären lichenifizierenden „Ekzemen", besonders auf den Händen, Ellenbogenbeuge, Kniefurche, seltener über den Muskelbäuchen. Ich verfüge über 4 solcher Fälle mit ausgesprochenem Dermographismus. Besonders auffällig ist ein Knabe, den ich zuerst mit 4 Jahren beobachten konnte, da er flachhandgroße Ekzemflächen und lichenifizierte Flächen der Beugestellen hatte. Gleichzeitig Magenatonie (mitbeobachtet von Dr. Spiro), die nach lokaler und diätetischer Behandlung verschwanden. Nach einzelnen kleineren Schüben kam im Jahre 1919 und 1920 im 9. und 10. Lebensjahr eine hochgradige Magenatonie und eine ganz enorme Vermehrung der neurodermitischen Flächen. Lokale und diätetische Behandlung brachten auch da die Dermatose zum Schwinden. In allerletzter Zeit (Mai 1921) sah ich Patienten wieder mit den gleichen Erscheinungen an der Kniekehle, dem Ellbogen und wiederum Atonie des Magens (auch mit Dr. Spiro beobachtet).

Ein besonders lehrreicher Fall betrifft einen jungen Kollegen Dr. K.: Neurodermitis der Stirn und Extremitäten, seit 1910; schon im Jahre 1908 von L. Oser Magenatonie, Aerophagie festgestellt, 1913 röntgenologisch von Haudek Dilatatio ventriculi und Enteroptose.

4. Untergruppe. Bei kräftigen und sonst anscheinend gesunden Menschen, die mit der charakteristischen Dermatose behaftet sind, findet man in der weitaus größten Mehrzahl der Fälle Störungen im Bereiche des Dickdarmes, sowohl des Kolons als der Flexur. Das hervorstechendste Symptom in diesen Fällen ist die Obstipation, seltener sogenannte paradoxe Stühle, d. h. dünnflüssige Entleerungen, die an festliegenden, harten Kotmassen vorbei sich entleeren. Unter den Krankheitsbildern steht hier die Colitis mucosa obenan, dann die Atonie, eine Folge der Überdehnung der Darmmakulatur, dann die spastische Atonie, häufig eine Folge von Neurasthenie, die Atonie infolge mangelnder Bewegung bei reichlicher Kost, ferner bei Überbeschäftigten infolge des Versäumnisses rechtzeitiger Entleerung und dann solche infolge eines mangelnden Reizes seitens der Contenta für

die Dickdarmperistaltik. Mangel des Reizes für Dickdarmperistaltik kann auch bedingt sein durch geringe Nahrung, Nahrung, die bis auf geringe Reste verdaut wird, sodaß der Dickdarminhalt gering an Volumen und eingedickt ist, besonders vorwiegende Fleischnahrung. Vorwiegende Fleischnahrung kann auch dadurch zu Neurodermitis führen, daß die peptischen Kräfte nicht hinreichen, um sie normal abzubauen, und daß dadurch abnorme Abbauprodukte entstehen, welche die Quelle für Dermographismus und für Neurodermitis sind. In den letzten Jahren ist zweifellos die Ätiologie der häufigeren Neurodermitis in der schlackenreichen Nahrung der unteren und der mittleren Bevölkerungsklassen gegeben, jener Klassen, welche auf die Ernährung in Gemeinschaftsküchen angewiesen, reichlich Hülsenfrüchte, Rübensorten und Kohlsorten genießen müssen. Ein Fall für viele.

Dr. H., Finanzrat, 37 Jahre alt. Bis in die ersten Jahre des Krieges gut verpflegt, ist gezwungen die Kost in einer Gemeinschaftsküche zu nehmen. Er erscheint bei mir mit universellem Pruritus, starkem Dermographismus und beginnender Lichenifikation auf der oberen Brustgegend. Starker, lästiger Meteorismus, Flatulenz hohen Grades, Aussetzen der Gemeinschaftsküchenkost, entsprechende Diät, Magnesiumperhydrol intern führt in 14 Tagen zum Schwinden von Pruritus, Neurodermitis, Meteorismus.

Den Gegensatz hierzu bieten Fälle von übermäßiger Fleischkost, wie folgender.

Frau B., Fabrikbesitzersgattin aus Böhmen. Ausgezeichnet genährt, ißt dreimal im Tag reichlich Fleisch, wenig Gemüse. Sie klagt über Jucken, Rötungen in den Ellbogen, Kniebeugen und den Axillarfalten. An den letzteren schon leichte Lichenifikation. Die Erscheinungen treten besonders bei Ausübung des Schwimmsports (siehe später), dem Pat. mit Leidenschaft obliegt, zutage. Dermographismus sehr stark. Obstipation hochgradig. Regelung der Kost allein führt zum Verschwinden der Erscheinungen.

In anderen Fällen, wo bei reichlicher Kost die Körperbewegung gering ist, erscheint das Abdomen oft kolossal gespannt, sein Volumen beträchtlich vergrößert, die Flanken vorgewölbt, das Zwerchfell mit dem Herzen hinaufgeschoben, des Nachts treten Atemnot, Opressionsanfälle auf, die durch hohe Irrigation beseitigt, doch immer sich wieder einstellen, so lange nicht Körperbewegung und entsprechende Kostregulierung durchgeführt wird. Solche Fälle beginnen immer mit Jucken, Dermographismus, um oft nach Jahren das Bild der Neurodermitis zu bieten.

Die Colitis mucosa besteht bei Neurodermitiskranken in der Regel jahrelang, ehe die Dermatose als solche erscheint. Jahrelang gehen charakteristische, dünne, band- und bleistiftförmige Kot-



zylinder von weicher Konsistenz und sonst normaler Beschaffenheit, sogenannte spastische Stühle, ab. In anderen Fällen kommen feste Kotmassen, überzogen mit reichlichem Schleim, hier und da leicht blutig, vor. In vielen Fällen haben die Kranken über Obstipation nicht zu klagen, im Gegenteil sie versichern, öfter im Tage Stuhl zu haben. Ein Beweis, daß Retention von Stuhlmassen auf kürzere oder längere Zeit stattfindet, und man findet bei der Palpation immer Kotmassen in der Flexura sigmoidea oder weiter oben. Dabei kann die Pankreassekretion ebenfalls herabgemindert sein und man findet leichte Fälle von Diabetes. So versteht man, daß in manchen Fällen Behandlung mit Azidopepsin, in anderen Fällen mit Pankreon einen günstigen Einfluß ausübt. In allen Fällen wird es sich aber herausstellen, daß den wesentlichsten Einfluß der diätetischen Behandlung zukommt (siehe auch Schmidt und Lorisch, Handbuch von Kraus und Brugsch). Die chronische Kolitis entsteht vielfach durch Enteroptose, Koloptose, besonders bei Frauen, die plötzlich abgemagert sind oder die geboren haben. Ich sah 8 Fälle dieser Art. 2 Fälle mit umschriebenem Dermographismus der Halsseiten, der oberen Brustgegend und der Ellbogen, die übrigen Fälle waren sämtlich Fälle von universeller Neurodermitis oder halbuniverseller unter Miterkrankung der Knie und der beiden Oberschenkel. 2 der Fälle sah ich mit Kollegen Wilh. Schlesinger (1 Fall mit Rich. Spiro).

Eine besondere Gruppe von Darmerkrankungen bei Neurodermitis bilden die ulcerösen Prozesse im Darm. Ein von mir bereits publizierter Fall betrifft einen Patienten mit tuberkulöser Appendicitis, der jahrelang an Neurodermitis litt. Nach Entfernung des Appendix vollständige Heilung. Neuauftreten von Darmbeschwerden, wahrscheinlich Tuberkulose anderer Darmstrecken, Neuauftreten der Neurodermitis.

Ein bemerkenswerter Fall, den ich auch schon in meiner ersten Publikation erwähnt habe, zeigt, daß sich unter Umständen bei Darmulcerationen Körper im Darm bilden können, die, in die Zirkulation aufgenommen, sensibilisierend gegen Licht wirken, es ist der folgende:

Herr J. K., Bankbeamter, 1899 ein Erythema multiforme mit Vorwiegen der urticariellen Formen. 1901 Beginn der Neurodermitis, Dermographismus. 1911 Steigerung der Hauterscheinungen, Verbreiterung über den ganzen Körper, gleichzeitig Erscheinungen von Tabes. Stuhlbeschwerden, leicht blutige Stühle. Die Untersuchung mit dem Rectoskop durch weil. Dr. Foges zeigt an der Grenze zwischen Flexur und Rectum ein zweikronenstückgroßes, granulierendes Geschwür. Auffallend bei dem Kranken ist, daß, solange er sich im Halbdunkel des Zimmers befindet, die Neurodermitis des Gesichtes sich in mäßigen Graden hält; sobald er nur ans Fenster tritt, folgt eine





Exacerbation mit Schwellung der Lider, der Ohren. Die Behandlung mit Bismutum subgallicum führt zur Überhäutung des Geschwürs und zum wesentlichen Zurückgehen der Hauterscheinungen, zum völligen Schwund der Überempfindlichkeit. Pat. ging dann später an der durch die Tabes verursachten vesico-rectalen Erkrankung zugrunde.

Bei der universellen Neurodermitis, die sich zu einer Qual der Kranken entwickelt, wird die Haut in ihrer Gänze, oft einschließlich der Kopfhaut, gleichmäßig braun gefärbt, verdickt, stellenweise nässend, größtenteils in ein System abgeschliffener Knötchen und chagrinierter Flächen umgewandelt. Kompliziert wird das Bild sehr oft durch reichliche Sekundärinfektionen mit pyogenen Kokken, die besonders häufig den Mons veneris, die Streckseiten der Extremitäten, die Achselhöhlen, zuweilen auch Gesicht und Kopf betreffen und durch den kratzenden Fingernagel erzeugt werden. Sie können sich jahrelang hinziehen und wiederholen und führen zum völligen Haarverlust des Genitale, der Achselhöhlen, der Augenbrauen, der Kopfhaut und seltener auch der Extremitäten. Die Prognose wird durch sie wesentlich verschlechtert. In einem Falle, der einen vielbeschäftigten Holzhändler (Potator) betraf, den ich mit Kollegen Spiro zu behandeln Gelegenheit hatte, war Kolitis mit spastischer Atonie und Hyperacidität vorhanden. Wiederholt war Besserung bis nahezu vollständige Heilung sowohl der Darmerscheinungen als der Hauterscheinungen zu sehen. Sie exacerbierten immer, wenn der Kranke sich vernachlässigte, sowohl was die Nahrung als die Hautbehandlung betraf.

Sonst sah ich universelle Neurodermitis in 4 Fällen hochgradiger Enteroptose, bei Frauen, die viel geboren haben, bei einer war die Enteroptose auf plötzliche Abmagerung zurückzuführen. Weiter sah ich Enteroptose noch in 2 Fällen umschriebener Neurodermitis der Halsseiten, Ellbogen und Kniekehlen.

II. Hauptgruppe.

Die zweite Hauptgruppe der Neurodermitis weist auf Störungen der inneren Sekretion als Hauptursache der Neurodermitis hin. Obenan stehen Störungen der Thyreoidea, des Ovariums und die Kombination beider untereinander und mit Störungen der Pankreasfunktion. Es wurde von verschiedenen Seiten, namentlich Eppinger, Rudinger und Falta, auf den Zusammenhang der inkretorischen Funktion der Thyreoidea und des Pankreas hingewiesen. Auf den Zusammenhang von Störungen der Thyreoidea nach Dysenterie hat neuestens Grote (D. med. Wochenschr. 1921) mit Nachdruck hingewiesen. Die Hauterscheinungen zeigen sich oft viel früher als die des Thyreoidismus (Basedow). Diese Erfahrung machte ich bereits im Jahre 1895 bei der Frau eines Kollegen, die typische akute Anfälle



von Neurodermitis im Gesichte darbot, während die Erscheinungen des Basedow, an dem sie auch später zugrunde ging, viel später auftraten. Subakutes Auftreten der Neurodermitis mit Übergang in die chronische Form und wiederholtem akuten Aufflackern im Gesicht und auf dem Stamm beobachtete ich in weiteren 3 Fällen (einer Frau und zwei Männern). Bei dem einen war nur leichte Hypacidität vorhanden, dagegen hatte er eine Struma. Die Neurodermitis exacerbierte regelmäßig, wenn man ihm auch geringe Mengen von Thyreoidin gab. Nachträgliche Behandlung mit Pankreon brachte eine wesentliche Besserung. Besonders günstig wirkte Organismuswaschung mit NaCl-Lösung.

Der auch von Mannaberg beobachtete Zusammenhang der innersekretorischen Funktion des Ovariums mit dem der Thyreoidea zeigte sich mir in 2 Fällen, wo bei Strumen und Amenorrhöe Anfälle von Neurodermitis des Gesichtes und der Extremitäten auftraten. Bei dem einen Fall, einem Mädchen, war schon chronische Neurodermitis vorhanden, in beiden Fällen, sowie bei einem dritten, der keine Struma hatte, aber an Amenorrhöe litt, heilte die Hauterscheinung auf Darreichung von Ovarialtabletten. In allen Fällen war starker Dermographismus vorhanden. Über den Zusammenhang von Schilddrüse mit Magen-Darmerscheinungen bei Basedow ist schon früher berichtet worden, besonders über Störung der Fettverdauung bei Basedow von Curschmann, Kolb; von Adolf Schmidt und Caro und Kraus wurde bei Addison, Thyreotoxykose und Magenerscheinungen (Achylie) bei Neuropathikern beobachtet. Bei chronischen Enteritiden wird nach Grote die inkretorische Tätigkeit geschädigt durch unmittelbare Fortleitung eines Prozesses auf das Pankreas, die sekretorische und inkretorische Störungen verursacht (alimentäre Glykosurie). In der Tat habe ich, wie oben schon erwähnt, bei solchen Fällen mit Neurodermitis Glykosurie beobachtet. Die Verknüpfung von Darmstörungen mit Störungen der inkretorischen Tätigkeit kann eine funktionelle sein, so hat Grote in einer sehr interessanten Arbeit die Beziehungen von chronischen Kolitiden mit inkretorischen Störungen studiert. Er fand bis jetzt 9 Fälle sekundärer Thyreotoxikose mit postdysenterischer Kolitis verknüpft, starke Hypacidität. Ich verweise diesbezüglich auf den oben erwähnten Fall von Neurodermitis nach Dysenterie, Störungen des Pankreas und hochgradigen Dermographismus.

Derselbe Zusammenhang ist in einem meiner Fälle anzunehmen: Ein Mann von 25 Jahren (Fleischhauer), der an wiederkehrenden Diarrhöeanfällen litt, auch an Anfällen von akuter Neurodermitis im Gesicht und den Extremitäten, ferner Asthma und eine stark entwickelte Struma hatte. Auch bei ihm war starker Dermographismus vorhanden.

Mit der Aufzählung der krankhaften Erscheinungen, die wir bei



Neurodermitis beobachten, ist für das Verständnis derselben der Weg angebahnt. Man muß sich zunächst die Reihenfolge der Erscheinungen vor Augen halten. Die erste, viele Jahre vorausgehende Hauterscheinung ist in den meisten Fällen universeller oder lokalisierter Pruritus und wohl in allen Fällen Dermographismus, d. h. die Fähigkeit der Hautgefäße, auf mechanische Reize hin in gesteigertem Maße Blutplasma durchtreten zu lassen in den von dem mechanischen Reiz direkt betroffenen Stellen. Maßgebend ist dabei nicht die bloße Hyperämie oder eine leichte Elevation, sondern eine ganz ausgesprochene leistenförmige Quaddel. Wir haben es also zu tun mit einer durch mechanische Einflüsse zu provozierenden Urticaria. Die Vorstellung von der Urticaria läßt sich wohl nicht mehr von der Vorstellung eines toxischen Einflusses loslösen. Die grundlegende Erfahrung ist die, daß auf Eindringen giftiger Eiweißkörper, des Sekrets des Brennesselhaares, des Haares der Prozessionsraupe, eine Quaddel entsteht. Geleitet von dieser Erfahrung messen wir der Einwirkung toxischer Körper, die aus dem Darmkanal resorbiert in die Blutmasse gelangen, denselben Einfluß von innen bei (Urticaria ab ingestis). Also einmal exogene Urticaria, das andere Mal endogene Urticaria. Wir sind mithin berechtigt, auch bei dem Dermographismus, der der Neurodermitis vorangeht und sie begleitet, auf die Wirkung toxischer Substanzen zurückzuführen und anzunehmen, daß bei größerer Reizbarkeit der Hautgefäße eine geringere Menge toxischer Körper genügen wird, den Effekt hervorzubringen als bei mehr torpider Beschaffenheit derselben. Von seiten der Neurologen wird neuerdings dem Dermographismus für die Erkennung von Nervenkrankheiten keine wesentliche Bedeutung mehr zugebilligt. Um so mehr muß sie die Aufmerksamkeit der Dermatologen erwecken.

Hinsichtlich der Wirkungsweise auf die Hautgefäße von außen seitens toxischer Körper habe ich bereits 1902 im Handbuch von Mraček hervorgehoben, daß beim Entstehen des urticariellen Quecksilbererythems durch Einreibung von Quecksilbersalbe zweierlei Einwirkung zu unterscheiden ist: auf die Epidermis von außen und auf das Hautgefäßsystem von innen. In der Umgebung des vesiculären und nässenden, durch unmittelbare Quecksilbereinwirkung entstandenen „artefiziellen Ekzems" entsteht nämlich eine Zone von echtem Erythema urticans, das sich eventuell auf die ganze Haut weiter erstreckt. Ich habe schon damals, ähnlich wie jetzt Lewandowsky, unterschieden 1. den direkten Einfluß des Quecksilbers auf das Epithel und 2. den indirekten durch Aufnahme des Giftes in die Gefäße des Papillarkörpers der Umgebung, eines Giftes, welches vielleicht schon eine Verbindung des Quecksilbers mit Proteinkörpern ist. Dementsprechend stellt man sich heute die Entstehung der Urticaria ab ingestis so vor, daß durch Wirkung toxischer Körper von innen auf die Gefäße der Haut und

Schleimhaut die urticariellen Efflorescenzen entstehen. In den meisten Fällen der Urticaria besteht auch die Erscheinung der Urticaria factitia, des Dermographismus. An Stellen, wo sie spontan nicht entsteht, kann sie durch Hinzutritt mechanischen oder chemischen Reizes erregt werden. Bei der Urticaria pigmentosa (Xanthelasmoidea) wie bei jenen Fällen, die ich als Urticaria exanthematica bezeichnen möchte (von einzelnen Autoren: Kerl, Kren, Urticaria cum pigmentatione benannt), sowie in einzelnen Fällen der Urticaria perstans wird beim Bestreichen der Haut nicht bloß auf der Haut zwischen den bestehenden Efflorescenzen eine streifenförmige Quaddel erzeugt, sondern die zeitweise abgeflachten und nur pigmentierten oder leicht geröteten Efflorescenzen werden zum Neuaufflackern gebracht, selbst die noch elevierten werden, wenn sie vom Strich betroffen zu erhöhter Transsudation angeregt, stärker vorgewölbt!

Wir müssen uns vorstellen, daß atypische Abbauprodukte der Nährstoffe, entstanden infolge des Ausfalles von Enzym und Säure, durch Hinzutritt von Gärungs- und Fäulnisorganismen, höchstwahrscheinlich auch durch Störung innerer Sekretion nicht abgebaute toxische Körper in die Gefäße des Papillarkörpers gelangen, daselbst die Gefäße zur Transsudation anregen, wenn noch ein Plus des Reizes durch mechanische Einwirkung hinzutritt. Durch langdauerndes Fortbestehen dieser Erscheinungen kommt es zur Schwellung der Bindegewebszellen, schließlich zur Hypertrophie des Bindegewebes und zur Bildung einer verdickten Hornschicht durch Para- und Hyperkeratose. Schon früher haben die in den Gefäßen kreisenden toxischen Körper auf die intraepithelialen Nervenenden gewirkt und Pruritus erzeugt. In den ersten Stadien handelt es sich ja um lokale, leicht erhabene Rötungen, die kommen und gehen und, wie wir sofort sehen werden, an Stellen mechanischer Reizung auftreten. Erst später zeigt sich an denselben Stellen das Bild der Lichenifikation, zeitweise das der Ekzematisation. Das hervorstechendste histologische Merkmal des primären Knötchens ist Ödem des Papillarkörpers, vollständiges Undeutlichwerden der kollagenen Bündel mit ganz geringer Leukocyteneinscheidung der subpapillaren Gefäße. Im ekzematoiden Stadium tritt wie bei Ekzem Spongiose der Epidermis hinzu, an einzelnen Stellen Bläschenbildung in den obersten Schichten mit ganz geringem Gehalt von mononucleären Leukocyten und vermehrten Mitosen in der Keimschicht und der Faserschicht der Epidermis. An den lichenifizierten Stellen entspricht dem Knötchen außer Ödem noch eine Verdickung der Hornschicht, Parakeratose und Hyperkeratose.

Die Lokalisation der Neurodermitisflächen läßt erkennen, daß leichtmechanische Einwirkung zur Hervorrufung notwendig ist. Über den vorspringenden Muskelbäuchen und Knochenvorsprüngen ist es das



leichte Reiben seitens der Bekleidung, ebenso auf der Innenfläche der Oberschenkel, besonders beleibter Personen. Die Neurodermitis der Haargrenze findet sich fast ausschließlich bei Frauen und wird wohl durch die mechanische Reizung beim Hinaufkämmen und Bürsten der Haare hervorgerufen. In den Gelenkbeugen sieht man die lichenifizierten Flächen oft als Streifen über den Sehnen. In der Anspannung der Sehnen ist hier der Anstoß zur mechanischen Reizung von innen gegeben und ist wohl das wesentlichste hervorrufende Moment. Dieser Gedanke wird besonders nahegelegt durch die Erfahrung, die ich bei der oben schon erwähnten Kranken mit überreichlicher Fleischkost gemacht habe; bei gleichzeitigem starken Dermographismus und Obstipation bestand nach jeder Schwimmtour in der Kniekehle, der Ellbogenbeuge und in der Achselhöhle eine ziemlich gut umschriebene, leicht erhabene Rötung. Über der Sehne und dem Rand des Pectoralis bestand bereits leichte Lichenifikation, während an den anderen Stellen nach einer kurzen Ruhepause die Rötung verschwand, blieb die Lichenifikation am Rand des Pectoralis bestehen.

Die Lichenifikation der Hals- und Nackengegend wird ausgelöst durch steife Kragen, Spitzenbesatz des Halsausschnittes, Halsketten u. dgl.

Eine andere Art von Reizen wirkt im Gesicht, dem behaarten Kopf und dem Mons veneris als auslösendes Moment für die Neurodermitis. Es ist die Seborrhoea sicca mittleren und stärkeren Grades. Sie ersetzt hier das mechanische Moment. In allen jenen Fällen, wo bei universeller oder lokalisierter Neurodermitis Kopf und Gesicht miterkrankt war, fand sich starke Seborrhöe. Dieser Dauerzustand erklärt auch, warum trotz Fehlens von Reibung die Formen hier oft geradezu hypertrophisch erscheinen und das Bild der Leontiasis wie bei Lepra zeigen; sowie die Seborrhöe, das Ekzema in seborrhoico so häufig den Boden und die Veranlassung für Sycosis coccogenes abgeben, so bietet auch in unseren Fällen Sycosis plus Neurodermitis durch ihren Anreiz zum Jucken Veranlassung zum Eintragen pyogener Mikroben, zu follikularen Eiterungen auch auf dem Mons veneris sowie in der Achselhöhle und in der behaarten Kopfhaut und im weiteren Verlauf zum Haarverlust dieser Stellen.

Bei jahrzehntelangem Fortbestehen, unter Umständen auch früher, erschöpft sich die Wirksamkeit der toxischen Einflüsse oder sie hören auch auf, oder die Gewebe gewöhnen sich an ihre Wirkung und antworten nicht mehr mit Dermographismus. Bei den meisten über Jahrzehnte sich erstreckenden Fällen, bei denen man früher Dermographismus gut nachweisen konnte, verliert sich diese Eigentümlichkeit. Das sind insbesondere jene Fälle, wo auf den unteren Extremitäten die hypertrophischen knotigen und hornigen Dauerbildungen bestehen, die



jeder medikamentösen Lokaltherapie sowie der Röntgenbestrahlung absoluten Widerstand leisten und bei denen in milderen Graden Radiumbehandlung, in höheren Graden aber nur die Zerstörung der Gebilde durch Paquelin oder ähnliches Kauterium zum Ziele führt. Sie zeigen neben Hypertrophie des kollagenen Gewebes eigentümliche degenerative (mucinöse) Veränderungen am Follikularapparat, über die ich in einer besonderen Arbeit berichten will.

Es bleibt mir noch der Beziehung der Neurodermitis zur Prurigo Hebra zu gedenken. In den allermeisten Fällen beginnt die Prurigo Hebra, wie bekannt, im frühesten Kindesalter mit der sogenannten Urticaria infantium, dem Lichen urticatus oder Strophulus. Im späteren Kindesalter bereitet sich eine Lichenifikation der Extremitäten, später nur in den höheren Graden auch des Rückens und Bauches vor, nur in ganz seltenen Fällen sieht man auch typische Lichenifikation des Gesichts, wie sie bei Neurodermitis vorkommt. Manchmal ist auch Lichenifikation der oberen Brustgegend gleichzeitig mit der des Gesichtes verbunden. Sowohl bei Neurodermitis wie bei Prurigo geht also der spätere Krankheitsprozeß aus Störungen hervor, die bei der einen mit spontaner, bei der anderen mit provozierbarer Bildung von urticariaähnlichen Efflorescenzen vergesellschaftet sind. Die Unterschiede zwischen beiden Erkrankungsformen lassen sich wohl durch die Annahme erklären, daß es sich um zwei verschiedene Noxen handelt, die in seltenen Fällen auch gleichzeitig auftreten können. Bei der einen Noxe handelt es sich wohl um ein Gift, das eine besondere Affinität zu den Nerven oder Gefäßnerven des pilomuskulären Apparates hat, der ja seine größte Entwicklung an den Streckflächen der Extremitäten besitzt, und dann auf dem Rücken, der Bauchhaut und bei Männern auch auf der Brusthaut.

Auffallend ist jedenfalls die so häufige Kombination von Rachitis mit Prurigo. Bei den Kindern, die ich im letzten Jahr auch im allgemeinen Krankenhause recht häufig mit Neurodermitis zu sehen bekomme, sind kaum Spuren von Rachitis zu finden, während bei den pruriginösen die überwiegende Zahl sehr deutliche Symptome der Rachitis aufweisen. Abgesehen von den Fällen, bei welchen die Rachitis mit Störungen des Darmes einhergeht, ist diesbezüglich auch der von Erdheim bei Tieren geführte experimentelle Nachweis über den Zusammenhang von Rachitis und Zerstörung der Epithelkörperchen von hohem Interesse.

Ich bin mir bewußt, daß durch die hier mitgeteilten Erfahrungen und Betrachtungen noch lange keine Lösung des Problems gegeben ist, es sollte hier nur der Weg gezeigt werden, auf welchem die Lösung des Problems anzustreben ist. Es wird die Aufgabe der weiteren Forschung sein, den Charakter der supponierten Körper klinisch und biologisch



festzustellen, es sollte ferner durch die vorliegende Arbeit in therapeutischer Hinsicht den Dermatologen nahegelegt werden, bei der Untersuchung sich nicht bloß auf das Hautorgan zu beschränken und die Behandlung der oft sehr qualvollen Neurodermitis nicht bloß auf dem Wege der Einwirkung auf die Haut, sondern durch Behandlung der ihr gewiß zugrunde liegenden inneren Störungen anzustreben.

33. Herr **Kleeberg**-Berlin: **Dermatitis nach Siegellack.**

M. H. Ich möchte Ihnen ganz kurz über einen Patienten berichten der zum ersten Male im Mai 1919 in die Privatpraxis von Herrn Professor Pinkus (Berlin) kam, und den ich seit jener Zeit mitbeobachten konnte. Es handelt sich um einen 48jährigen Kaufmann, der angab seit 1915 an akuten Schüben einer sich über den ganzen Körper ausbreitenden Hautkrankheit zu leiden. Der vorletzte Ausbruch der Krankheit war im Dezember 1918, der letzte — damals im Mai 1919 — hatte vor 5 Tagen begonnen. Der Kranke — der Patient machte einen schwerkranken Eindruck — bot uns das Bild einer fast über den ganzen Körper verbreiteten akuten Dermatitis. Das ganze Gesicht war diffus geschwollen und gerötet. Die Lippen, Mundwinkel, die ödematös geröteten Ohren waren dicht besät mit Gruppen von wasserhellen Blasen und goldgelben, impetiginösen Auflagerungen. Beide Hände und Unterarme waren stark geschwollen, die Finger konnten weder gespreizt noch gekrümmt werden; an den Handrücken bestand ein pralles Ödem, an den Händen und Unterarmen das Bild der akuten, vesikulösen Dermatitis, auf den Fingern die akuteste Dyshidrosis. An beiden Unterschenkeln und in der Leistengegend war eine starke erythematöse Dermatitis, auf dem geschwollenen Scrotum bestanden krustöse Auflagerungen, der Penis selbst war frei.

Nach genauestem Befragen des Patienten war für eine intern bedingte medikamentöse Dermatose gar kein Anhaltspunkt. Auch eine Stoffwechselstörung konnte nach der allgemeinen körperlichen Untersuchung ausgeschlossen werden. Der Urin war frei von Eiweiß und Zucker. Trotzdem wir bei weiteren Ausfragen über sonst meist in Frage kommende Schädlichkeiten (Primeln, Naphthalin, Mund-, Haarwasser, Zahnpulver, gefärbter Anzug, genaues Befragen über alle im Beruf vorkommenden Tätigkeiten) vorerst zu einem völlig negativen Resultat über die Ätiologie des Leidens kamen, — zuerst waren wir auf einen falschen Weg geraten, da der Patient sagte, der Ausschlag sei immer nach den Versammlungen seines Bezirksvereins schlimmer geworden, so daß wir meinten, es handle sich um eine Seife oder sonst einen Gegenstand, den



er bei seiner Toilette verwandte —, war es uns klar, daß es sich mit der allergrößten Wahrscheinlichkeit um eine exogen bedingte artifizielle Dermatitis handeln müßte. Wir teilten unsere Ansicht dem Patienten mit und rieten ihm deshalb — wie wir es in solchen Fällen immer zu tun pflegen — genaues Tagebuch über alle Tagesverrichtungen zu führen, um so am Ende das schädliche Agens ausfindig zu machen. Die Dermatitis selbst heilte unter Resorcinumschlägen und Einpudern mit Talkum bald ab.

Ungefähr einen Monat später kam es wieder zu einer solchen ausgebreiteten Dermatitis, vor allem wieder des Gesichts und der Hände, mit Krustenbildung um die Mundwinkel und linke Wange. Für das Auftreten dieses Schubes konnte uns der Patient damals, trotzdem er auf alles mögliche geachtet hatte, keinen Aufschluß geben.

Erst am 10. III. 1921 kam der Patient wieder mit den von früher bekannten Hauterscheinungen in die Sprechstunde. Der Ausbruch war diesmal wieder besonders stark. Keine Stelle des Körpers war von der allgemeinen Dermatitis verschont. Wieder bestand die starke Schwellung und Schuppung des Gesichts, Rhagaden um Mundwinkel und Augen. Zwei Jahre war der Patient von jedem Schub frei geblieben, denn er hatte herausbekommen, wovon der Ausschlag kam, hatte aber uns Mitteilung davon zu machen vergessen. Der Ausschlag kam jedesmal, wenn er in seinem Geschäfte die Pakete siegelte, oder wenn er in den Raum ging, wo die Pakete gesiegelt wurden. Er hatte deshalb weiterhin das Siegeln der Pakete in einem besonders abgeschlossenen Raum vornehmen lassen. Am 8. III. ging er in Gedanken wieder in den Paketraum, der voll Siegellackdampf war. Sofort wurde das Gesicht feuerrot, und am Abend schon hatte er die allgemeine Dermatitis. Seit 1915 hatte er in seinem Geschäft diesen billigen, schwarzen Paketsiegellack, wie er in Friedenszeiten gar nicht hergestellt wurde, verwandt. Terpentin und Kolophonium bildeten früher den Hauptbestandteil der billigen Siegellacke, die mit allen möglichen Zusätzen z. B. mit Ruß, Kreide, Gipsen usw., durch welche das Gewicht oder Volumen vermehrt und der Preis verbilligt wird, vermischt wurden. In dem Kriege stand natürlich Terpentin für die Siegellackfabrikation nicht zur Verfügung. Es wurde deshalb für die billigen Siegellackarten ein aus Braunkohlen- oder Steinkohlenteer gewonnenes Pech verwandt, unter Zusatz des während des Krieges reichlich zur Verfügung stehenden Kumaronharzes, der bei der Benzolreinigung gewonnen wurde. Der Siegellack, den ich Ihnen hier zeigen kann, verbrennt mit einer übelriechenden, stark rußenden Flamme. Die schwarze Farbe des Siegellackes kommt von dem verwandten Braunkohlenteerpech. Der Patient hat den Siegellack auf unseren Wunsch längere Zeit bei sich getragen, aber der kalte Siegellack war völlig unschädlich, nur die sich beim Verbrennen entwickelnden



Lackdämpfe erzeugen sofort die Dermatitis. Bei dem Siegeln mit Siegellack vor dem Kriege und jetzt mit einer anderen Sorte, hat der Patient nie etwas wieder bemerkt.

Es handelt sich also um einen Fall von Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Lackdämpfen, die beim Verbrennen einer bestimmten Siegellackart entstehen. Über die chemische Konstitution des in diesem Fall schädigenden Lackdampfes wird sich schwer etwas aussagen lassen. Geheimrat Hefter, dem ich den Rest der noch aufzutreibenden Siegellackart übergab, hatte die große Liebenswürdigkeit eine chemische Analyse zu versuchen, die Untersuchungen sind zurzeit noch nicht abgeschlossen.

Die Fabrik, die den Siegellack herstellte, verweigerte mir die Aussage über seine Herstellung, trotz aller beruhigenden Zusicherungen meinerseits. Hauterkrankungen bei den Arbeitern in der Fabrik sollen nicht vorgekommen sein.

In der Literatur habe ich Mitteilungen über Schädigungen durch Siegellack, auch bei der Siegellackfabrikation, nicht finden können.

Ich bin mir vollkommen bewußt, daß diese Ihnen hier gemachte Mitteilung praktisch wenig Bedeutung hat. Sie ist eine der vielen Hautschädigungen durch Ersatzmittel, wie wir sie vor allem seit dem Kriege kennen. Ich erinnere sie nur kurz an all die vielen Formen der Vaselinersatz-, Teer- und Schmierölschädigungen, aus der großen Zahl der in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen an die Hutlederdermatitis, die nach Untersuchungen Galewskys auf den Kresolgehalt des Weichmachemittels des Kunstleders beruht, an die Hautentzündungen durch Kalkstickstoffdünger (mit 30% Ätzkalk, van Husen), an die Dermatitis der Streckseiten der Unterarme bei mehreren Dienstmädchen, nach Auflegen der Arme auf ein Wachstuch mit karbolhaltigem Geruch (Dreyer), an die Dermatitis der Wange nach Anlehnen an das aus Papierersatzstoff bestehende Polster im Eisenbahnabteil, an die Dermatitis einer Hand nach Benützung eines lackierten Spazierstockes, an die Mitteilung Freys und Strantzs über Streichholzschachteldermatitis infolge Phosphorsesquisulfidgehalts der Reibfläche; — auch bei unserem Patienten haben wir danach gefahndet, aber er war Nichtraucher und hat nie Streichhölzer bei sich getragen. Ob die Einwirkung des in unserem Falle schädigenden Lackdampfs direkt auf die Haut oder erst durch Inhalation auf hämatogenem Wege zustande kommt, wird schwer zu entscheiden sein. Daß die unter dem Namen der Kriegsmelanosen bekannten Bilder auf der Haut durch Inhalation gewisser im Teer enthaltener, dampfförmiger, pathogener Stoffe entstehen können, ist ja nach den Beobachtungen Hoffmanns und Meirowskys wohl nicht mehr zweifelhaft. Zweck dieser Mitteilung war es wieder einmal darauf hinzuweisen, daß bei jedem Krankheitsbild, das wir heute noch

akutes Ekzem nennen, auch wenn die allgemeine Ausdehnung und das Fehlen einer bestimmten Lokalisation nicht sofort an eine artifizielle Dermatitis denken läßt, immer wieder nach äußeren Schädlichkeiten zu suchen ist. Nur so wird wirkliche Heilung möglich sein.

---

34. Herr **Edmund Saalfeld**-Berlin: **Über Sklerose der Hautarterien im Alter. Demonstration von mikroskopischen Präparaten und Zeichnungen.**

In der Unnaschen Festschrift habe ich eine Mitteilung zur Altershaut mit besonderer Berücksichtigung von Veränderungen der Arterien gemacht. Wenn ich jetzt noch einmal kurz das Thema berühre, so geschieht es, um Präparate und Zeichnungen zu demonstrieren sowie andere Untersucher, die darin Erfahrung besitzen, zu veranlassen, sich über diese zu äußern.

Bei meinen Untersuchungen handelte es sich u. a. um die Frage, ob an der Altershaut ähnliche Veränderungen vorliegen wie an Herz und Nieren im Alter in dem Sinne, ob durch Sklerose einzelner Arterienäste in dem betroffenen Gebiet Gewebsveränderungen bedingt werden (vgl. arteriosklerotische Schrumpfniere, Coronarsklerose und Myokarditis), oder ob die Altersveränderungen der Haut als Abnutzungsvorgänge infolge chemisch-physikalischer Einflüsse anzusehen sind. Erstere Frage konnte verneint, letztere bejaht werden. Es mußte ferner besonders berücksichtigt werden, ob gerade bei schwerer Arteriosklerose innerer Teile auch solche der Haut vorhanden ist. Diese Frage konnte in negativem Sinne entschieden werden. Die sklerotisch veränderten Arterien hatten ihren Sitz in der tieferen Cutis und im angrenzenden Teil des Unterhautfettgewebes in der Gegend der Schweißdrüsenknäuel. Da die Haut von verschiedenen Teilen des Körpers untersucht wurde, so konnte auch die Lokalisation der betroffenen Hautarterien geprüft werden. Und hier war, wie ich bereits mitgeteilt habe, als bemerkenswertes Ergebnis festzustellen — soweit aus 10 Fällen ein Schluß gestattet ist — daß der Fußrücken die stärksten Veränderungen zeigte (in einem Falle war auch die Brusthaut arteriosklerotisch verändert). Es liegt nahe, daran zu denken, daß physikalische Einwirkungen von Bedeutung sind, ferner sich daran zu erinnern, daß gerade diese Stelle der Lieblingssitz der arteriosklerotischen Gangrän ist.

Diskussion.

Herr **Arzt**-Wien. Gefäßveränderungen sind in der letzten Zeit auch von Wiesel und Löwy und Störk und Epstein beschrieben worden, welche Autoren diese Prozesse mit überstandenen Infektionskrankheiten, besonders auch mit Grippe, in Zusammenhang bringen.



35. Herr **Hoffmann**-Bonn a. Rh.: **Über die Leuchtbildmethode.**

Als Leuchtbildmethode habe ich die Dunkelfelduntersuchung gefärbter Präparate, und zwar sowohl gefärbter Ausstriche als auch gefärbter und ungefärbter Schnitte, beschrieben und mit einem eigenen Namen belegt, weil ich mir von dieser Untersuchungsart für manche Zwecke bedeutsame Vorteile versprach. Die Methode selbst habe ich in mehreren Arbeiten in der Dtsch. med. Wochenschr. und Berl. klin. Wochenschr. 1921 und zuletzt in dem eben erscheinenden Bd. 33 der Dermatol. Zeitschr. genauer beschrieben und lege besonderen Wert darauf, daß sie mit den einfachsten Mitteln von jedem, der überhaupt eine Dunkelfeldvorrichtung besitzt, angewandt werden kann. Während ich zunächst glaubte, daß diese Methode früher nicht gebraucht worden sei, habe ich mich dann überzeugen müssen, daß schon vor vielen Jahren Amann[1]) das Aufleuchten von Tuberkelbacillen bei hellster Beleuchtung durch zentrale Abblendung an mit Fuchsin gefärbten Präparaten bemerkt hat. Später hat Arning von im Dunkelfeld aufleuchtenden Syphilisspirochäten Photogramme hergestellt und diese demonstriert, und der Hygieniker Prof. P. Schmidt hat die Methode zur Untersuchung der Körnelung von Erythrocyten benutzt. Ferner hat auch Oelze ebenso wie lange vorher Siedentopf diese Methode erwähnt, indessen ihre Leistungsfähigkeit als minderwertig hingestellt. Endlich hat der Zoologe Prof. W. J. Schmidt ungefärbte Chromatophorenpräparate von Reptilien, Amphibien usw. in meinem Laboratorium auf diese Weise untersucht, während Arning in Schnitten von einer Tätowierung die Zinnober- und Kohlenpartikelchen im Dunkelfeld besser zu unterscheiden vermocht hat.

Für die Methode selbst ist wesentlich hellste Beleuchtung mit der Liliputbogenlampe oder einer ähnlich leistungsfähigen Lampe und eine gewisse Modifikation des Lichtes durch geölte oder nicht geölte Mattscheiben, die ich zwischen Lampe und Mikroskopspiegel einschalte, die aber natürlich auch der Lampe selbst eingefügt werden können. Bei Schnitten ist die Dicke dieser und die Art der Färbung für den Erfolg bedeutsam, und nur solche sind gut geeignet, bei denen die darzustellenden Mikroorganismen, Pigmentkörnchen u. dgl. in besonders auffallender Färbung auf dunkelm oder anders gefärbtem Grund aufleuchten. Bei Ausstrichen lege ich großen Wert auf möglichst reinen Untergrund, der entweder durch bestimmte elektive Färbungen in dünner Schicht oder durch Differenzierung des gefärbten Präparates erreicht wird. Über die Schönheit der Bilder, die bei meinen ersten Demonstrationen in Bonn und

[1]) Literaturangaben s. Dermatol. Zeitschr. **33**, S. 1.

Berlin allgemein überraschte, brauche ich nichts zu sagen; sie ist aus den ausgestellten Präparaten ohne weiteres ersichtlich. Eine Anzahl von Färbemethoden wie die Giemsamethode, die Osmium-Giemsa-Tanninmethode, die Silbermethoden, die Karbolfuchsin-Methylenblaumethode, die Shmaminemethode usw. habe ich in meinen früheren Arbeiten genau erwähnt, so daß ich nichts hinzuzufügen brauche.

Mehrfach ist mir gegenüber geäußert worden, daß diese Leuchtbildmethode nichts Neues darstelle. Demgegenüber habe ich schon öfters hervorgehoben, daß in Bonn und Berlin niemand das Verfahren in der einfachen und leistungsfähigen Art, wie ich es angegeben habe, benutzt und seinen Wert voll erkannt hat. Dieses ist von mir so empfohlen worden, daß es neben der selbstverständlich oft in erster Linie zu benutzenden Dunkelfeldbetrachtung lebender Mikroorganismen zur Ergänzung, auch als Versandtmethode, angewandt werden kann. So kann man z. B. Syphilisspirochäten im Blut kongenitalsyphilitischer Kinder auffinden, ebenso wie das bei mit Gelbfieberspirochäten infizierten Tieren möglich ist. Daß die Methode infolge ihrer optischen Leistungsfähigkeit gewisse Grenzen hat, ist mir von Anfang an bekannt gewesen. So ist sie z. B. für Gonokokken nicht geeignet, dagegen gibt sie ganz hervorragende Bilder von allen feinen fädigen Gebilden, wie z. B. Endfäden und Zwischenfäden von Spirochäten und Geißeln von Bakterien, worauf auch Prof. Ficker kürzlich mit Recht die Aufmerksamkeit gelenkt hat. Hierbei zeigt sich als besonderer Vorteil, daß mittels der Leuchtbildmethode auch ganz schwach angefärbte Mikroorganismen und deren Endfäden und Geißeln noch deutlich sichtbar gemacht und leicht demonstriert werden können.

Es wird nun, wie ich schon mehrfach hervorgehoben habe, darauf ankommen, diese Methode noch weiter auszubauen und Färbemethoden zu finden, die gewisse Körnelungen, z. B. Pigmentkörnchen u. dgl., in bestimmter Weise leicht anfärben, so daß sie alsdann im Leuchtbild noch besser hervortreten. Gelingt es für das sog. ultravisible Virus solche Methoden zu finden, so besteht die Aussicht, daß sie im Leuchtbild darstellbar werden. Jedenfalls ist das ein Weg, den die Forschung nunmehr wird beschreiten können. Auch in praktischer Hinsicht ist die Methode wertvoll; erleichtert sie doch z. B. das Auffinden spärlicher Tuberkelbacillen und Spirochäten ganz bedeutend. In dieser Richtung sind auch in der Medizinischen Universitätspoliklinik zu Bonn bei Herrn Geheimrat Krause Versuche angestellt, die die Leistungsfähigkeit der Methode beweisen.

Auf die eigenartige Erscheinung, daß rotgefärbte Bacillen grün aufleuchten, blaue braungelb, also in der Komplementärfarbe er-



scheinen, habe ich in meinen früheren Arbeiten hingewiesen. Dieses Phänomen, das uns ebenso wie anderen Autoren zunächst an Fluorescenzerscheinungen denken ließ, beruht auf der besonderen Art der Beugung der Strahlen und hat nach Siedentopfs Untersuchungen mit Fluorescenz nichts zu tun. Auch unsere Bonner Physiker, die Herren Konen und Grebe, teilen diese Auffassung. Manche optische Erscheinungen sind von großer Schönheit; ich verweise nur auf die schon in früheren Arbeiten erwähnten Präparate von Leptothrixfäden, in denen innerhalb der Fäden gelegene Körnchen in tiefblauer, Farbe aufleuchten; übrigens sind auch die Granula von Bakterien, z. B. Tuberkelbacillen, sehr deutlich zu erkennen.

Nach alledem glaube ich, daß diese Methode einen Fortschritt bedeutet und einen besonderen Namen verdient. Ihre Vorteile lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Die Leuchtbildmethode gibt oft ein deutlicheres Bild von Spirochäten, Bakterien und anderen kleinsten Gebilden, die auch im Hellfeld zu sehen sind.

2. Sie gibt auch ein brauchbares Bild von im Hellfeld schwach oder nicht sichtbaren Keimen usw. und eignet sich deshalb zur Demonstration derselben vorzüglich.

3. Sie gestattet Geißeln und andere feinste Fädchen auch bei schwacher Anfärbung oder in verblaßten Präparaten deutlich zu erkennen.

4 Besonders bemerkenswert ist das Aufleuchten dieser kleinsten Gebilde in der Komplementärfarbe, das nicht als Fluorescenz zu deuten ist.

5. Die Methode gewährt die Aussicht, daß bei Auffindung geeigneter Färbemethoden auch sog. ultravisible Parasiten vielleicht sichtbar gemacht werden können.

36. Herr **Zurhelle**-Bonn: **Zur Histopathologie der recent syphilitischen Lymphdrüsenerkrankung.**

In dem Bestreben, die von E. Hoffmann seit dem Jahre 1905 als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel immer wieder empfohlene Drüsenpunktion zum Spirochätennachweis weiter auszubauen, wurden an unserer Klinik systematische Untersuchungen in den Frühstadien der Syphilis vorgenommen, worüber Habermann und Mauelshagen[1]) berichtet haben. Dabei zeigte sich, daß die in 90% positiven Untersuchungsergebnisse bei Lues I bereits im sekundären Stadium der Erkrankung auf 65% zurückgingen. Diese Beobachtung war auch von

[1]) Literaturangabe s. Dermatol. Zeitschr. 1921.



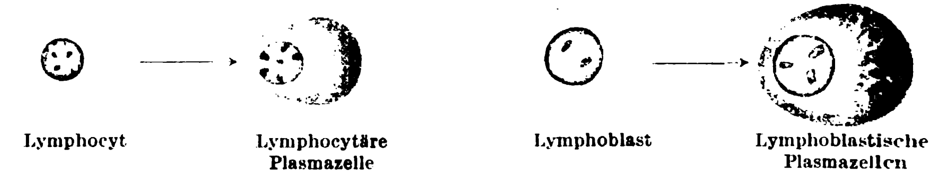
Pontoppidan gemacht worden und wurde neuerdings von Frühwald und Tilling bestätigt. Es handelt sich um eine mit Leichtigkeit nachprüfbare Tatsache, die praktisch nicht ohne Bedeutung die Frage aufwerfen läßt, wie die Verminderung der Spirochäten in den Lymphdrüsen zu erklären sei.

Seit der Entdeckung der Spirochäten ist die Wechselwirkung zwischen dem Gewebe und den Erregern histologisch häufig studiert und theoretisch erörtert worden; es sei nur an die Arbeiten von E. Hoffmann, Ehrmann, Levaditi u. a. erinnert, durch welche eine Phagocytose durch mononucleäre Leukocyten, Fibroblasten, Endothelzellen der Lymph- und Blutgefäße sichergestellt wurde. Erst vor kurzem erschien eine ausführliche Studie Piriläs über diese Verhältnisse beim Primäraffekt in verschiedenen Abständen nach der Infektion. Pirilä erklärt das Verschwinden der Spirochäten in den zentralen Teilen der älteren Primäraffekte teils durch die Phagocytose, teils durch das Zerfallen außerhalb der Zellen vielleicht infolge der Antikörperbildung. Für die Phagocytose kommen nach seiner Ansicht in Betracht: feingranulierte gelapptkernige Lymphocyten, Polyblasten und Übergangsformen zwischen den Lymphocyten und Polyblasten, Fibroblasten und Endothelzellen der Blut- und Lymphgefäße. Analoge Untersuchungen über den Untergang der Spirochäten in den Lymphdrüsen sind in letzter Zeit nicht mehr gemacht worden. Die bisher vorliegenden Untersuchungen entsprechen fast durchweg nicht mehr unseren heutigen Anschauungen in hämatologischer Beziehung, ihre Nomenklatur ist durchweg stark veraltet. Trotzdem dürfte das Studium gerade der Drüsen besonderes Interesse beanspruchen, weil bei dem adenoiden Gewebe der Lymphdrüsen die Entstehung der bei luetischen Entzündungen eine so bedeutsame Rolle spielenden Lymphocyten und Plasmazellen besser zu verfolgen sein dürfte als etwa im Primäraffekt.

Die Aufgabe erschien abgesehen von der Wandlung unserer Anschauungen in hämatologischer und histologischer Hinsicht dadurch besonders beachtenswert, daß Jahnel uns durch seine in der Psychiatrie so vielfach angewandte Urannitratmethode ein Mittel in die Hand gegeben zu haben scheint, die Spirochäten sicherer darzustellen, als es nach den alten Versilberungsmethoden möglich war, wo die Gefahr des Auswaschens und andere Schwierigkeiten die Ausbeute oft beeinträchtigten.

Meine ersten Studien wandte ich der normalen Anatomie, der Physiologie und pathologischen Anatomie der Lymphdrüsen zu. Als wichtigsten Fund dieser Studien möchte ich die charakteristischen Eigenschaften der von Schridde in hyperplastischen Keimzentren hypertrophischer Tonsillen beschriebenen lymphoblastischen Plasmazellen hervorheben, die sehr wohl von den von Unna gefundenen, jetzt meist als lympho-

cytäre Plasmazellen bezeichneten Plasmazellen zu unterscheiden sind (s. Abb.). Sie sind (wie die ausgestellten Präparate erkennen lassen) größer als die Lymphoblasten, das Teilungsstadium der Lymphocyten, wie man es vorwiegend in unveränderten Keimzentren, aber auch außerhalb derselben im kleinzelligen lymphatischen Gewebe findet. Die Lage des Kernes ist exzentrisch gegenüber der zentralen bei Lymphoblasten. Als Besonderheit findet sich ein heller Hof im Protoplasma an der der Hauptmasse des Zelleibes zugekehrten Seite des Kernes. Das eingehende



Studium dieser Zellform hat mich zu der Frage geführt, ob nicht die Pseudoplasmazellen Hodaras, welche seinerzeit in der Literatur eine große Rolle spielten, den lymphoblastischen Plasmazellen entsprechen.

Die Entstehung der syphilitischen Drüsenschwellungen muß naturgemäß durchaus verschieden sein, je nachdem ob es sich um regionäre Drüsenschwellungen handelt, bei denen das Virus den Drüsenkörper auf dem Lymphwege erreicht, oder um allgemeine Drüsenschwellungen, bei denen der Transport der Spirochäten auf dem Blutwege vor sich geht.

Unsere bisherigen pathologisch-anatomischen Kenntnisse der syphilitischen Drüsenschwellung gehen auf Virchow zurück. Das von ihm so genannte zweite markige Stadium liegt den meisten auch neueren Beschreibungen der syphilitischen Drüsenhyperplasie zugrunde. Nur über die Art der beteiligten Zellen bestehen weitgehende Differenzen, insbesondere über diejenigen, welche die großzellige Hyperplasie des Lymphdrüsengewebes, speziell der Keimzentren bilden. Erst in neueren Arbeiten von Graetz und Delbanco (1914) und Finsterlin (1920) wurde das Auftreten von Plasmazellen hervorgehoben. Die Veränderungen an den Lymphsinus, dem bindegewebigen Gerüstwerk von Kapsel und Trabekeln sowie den Blutgefäßen habe ich, soweit sie bisher bekannt waren, anderweitig zusammengestellt; ebenso die periadenitischen Prozesse, die Rieder 1897 in der Niederrh. Gesellschaft für Natur- und Heilkunde demonstrierte. An derselben Stelle stellte ich auch unsere bisherigen Kenntnisse über Spirochätengehalt und Spirochätenlagerung innerhalb der syphilitischen Drüsenschwellungen zusammen.

Ich selbst untersuchte regionäre Drüsen bei 3 Fällen von Lues I seron., 4 Fällen von Lues II serop. und 5 Fällen von Lues II.

Die Excision, die sich entsprechend den von Rieder beschriebenen periadenitischen Prozessen in fortgeschrittenen Fällen zuweilen schwierig



gestaltete, wurde nach vorheriger sorgfältiger Drüsenpunktion in Lokalanästhesie vorgenommen. Die eine Hälfte der Drüse wurde in 70% Alkohol fixiert, eingebettet und nach den üblichen Methoden gefärbt, die andere Hälfte wurde in 10% Formalin fixiert und nach der Pyridinurannitratmethode Jahnels versilbert.

Die Ergebnisse sind kurz folgende: Das Bild der Drüsenhyperplasie bei Syphilis kann nach meinen Untersuchungen in Anlehnung an die Schriddeschen Befunde in hyperplastischen Tonsillen durch die charakteristischen Merkmale der bereits frühzeitig auftretenden lymphoblastischen Plasmazellen, erweitert werden. Ihre Bildungsstätte sind die Keimzentren, aus deren Lymphoblasten sie hervorgehen. Sie finden sich aber auch vereinzelt im lymphatischen Gewebe in der Umgebung der Keimzentren. Herr Prof. Schridde bestätigte mir an meinen Präparaten in dankenswerter Weise das Vorhandensein lymphoblastischer Plasmazellen in den Keimzentren und auch außerhalb derselben zwischen den Lymphocyten. Ich hatte angenommen, daß sie durch Emigration in die Umgebung der Keimzentren gelangt seien. Demgegenüber sind sie nach Schriddes Ansicht auch hier an Ort und Stelle entstanden und nicht dorthin gewandert, da sich ein Lymphocyt auch außerhalb des Keimzentrums zur Teilung anschicken könne und dann das Teilungsstadium des Lymphoblasten entstehen könne. Gleichzeitig sehr frühzeitig, der Umwandlung der Lymphoblasten in lymphoblastische Plasmazellen aber meist etwas nachfolgend findet man eine mehr weniger dichte Durchsetzung des lymphatischen Gewebes mit typischen lymphocytären Plasmazellen neben Lymphocyten und Fibroblasten. Eine Umwandlung von lymphoblastischen Plasmazellen in lymphocytäre Plasmazellen lehnt Schridde in seiner Publikation ab, und man dürfte nach der zurzeit herrschenden Ansicht über ihre Entstehung aus Lymphocyten nicht fehlgehen, sie als morphologisch und funktionell veränderte Formen der Lymphocyten im lymphatischen Gewebe anzusehen. Es scheint, als ob die zentralen Teile der Drüsen von diesem Umwandlungsprozeß früher ergriffen werden als die peripheren.

Rein katarrhalische desquamative Prozesse in den Sinusräumen wurden nur vorübergehend zu Anfang beobachtet. Ihnen gesellt sich bald zu eine durch Emigration aus dem entzündlich veränderten lymphatischen Gewebe unterhaltene celluläre Entzündung (aus Lymphocyten und lymphocytären Plasmazellen). Meist aber werden die Spalten der Sinusräume bei zunehmender Hyperplasie des Drüsengewebes so stark verengt, daß ihr Vorhandensein nur mehr mit Mühe festzustellen ist und zu weiteren Untersuchungen keine Möglichkeit mehr bietet.

Hand in Hand mit der durch großen Reichtum an Mitosen in den Keimzentren gekennzeichneten Hyperplasie geht ein weitgehender Zell-





zerfall. Von ihm wird das Protoplasma fast aller Keimzentrumszellen bis auf einen wechselnden, meist kleinen Gehalt an wohlerhaltenen Zellformen betroffen. Er äußert sich in granulärer Umwandlung des Protoplasmas bis zu scholligem Zerfall und hauptsächlich in Bildung intra- und extracellulär gelagerter Russelscher Körperchen. Für die Reste der zerfallenen Kerne (Flemmings tingible Körperchen) bilden sich wohl charakterisierte Freßzellen. Ihre Entstehung in den Keimzentren ist nicht ganz leicht zu erklären. Erinnert sei daran, daß nach Ribberts experimentellen Untersuchungen Riesenzellen verschiedener Art aus dem Drüsengewebe entstehen können, einmal aus den Reticulumzellen, dann aus den Endothelien. Beide Möglichkeiten — die Grenzen gehen allerdings nach den heutigen Anschauungen ineinander über — dürften auch für unsere phagocytären Zellen in Betracht kommen.

Diesen entzündlichen Veränderungen an dem lymphatischen Gewebe meist um einige Zeit nachfolgend, kommt es zu zunächst ödematös entzündlichen Prozessen an der Kapsel und an den Trabekeln. Auch hier tritt eine Neubildung von Entzündungszellen (Fibroblasten, Lymphocyten und lymphocytären Plasmazellen) ein. Die Entstehung der letzteren dürfte z. T. im Sinne Ribberts in loco erfolgen aus sehr wenig entwickelten Herdchen lymphoider Substanz. Jedoch ist bei der manchmal gewaltigen Zellvermehrung (20—30 Zellagen in der Rinde sind keine Seltenheit) eine Emigration aus dem Drüsengewebe unbedingt gleichfalls anzunehmen.

Wie die Entzündungserscheinungen an der Kapsel und am trabekularen Gerüstwerk meist gegenüber den Veränderungen am lymphatischen Gewebe verspätet auftreten, gehen sie — offenbar von kürzerer Dauer — auch zunächst wieder zurück, indem sie sich in späteren Stadien der Lues II bindegewebig zurückbilden. Dabei entstehen vorübergehend vorwiegend längliche und spindelförmige Formen der lymphocytären Plasmazellen neben Fibroblasten.

Die zu- und abführenden Lymphgefäße sind nach Ehrmanns Untersuchungen über Peri- und Endolymphangitis syphilitica und nach meinen Befunden an den Sinusräumen bereits frühzeitig zellig infarciert mit Lymphocyten und lymphocytären Plasmazellen im Sinne einer cellulären (lymphatisch exsudativen) Entzündung.

Die Blutgefäße zeigen zunächst keine Veränderungen, die Arterien bleiben nach meinen Untersuchungen auch weiterhin intakt, die kleinen und mittleren Venen zeigen aber bereits frühzeitig eine entzündlich celluläre Alteration ihrer Wand, die unter Auseinanderdrängen der elastischen Faserlagen in manchen Fällen zu einer chronisch produktiven Endophlebitis mit völligem Verschluß des Lumens durch ein aus Lymphocyten und Fibroblasten bestehendes Granulationsgewebe führen kann, wie sie von E. Hoffmann und seinem Schüler W. Frieboes



an größeren Venen klinisch beobachtet und eingehend histologisch studiert wurden.

Die periadenitischen Prozesse entsprechen in ihrem Wesen völlig denjenigen des bindegewebigen Stromas, wie wir es am Hilus der Drüse sehen.

Es lockt wohl zu erörtern, ob die erhobenen Drüsenbefunde mit den bisher beschriebenen Veränderungen des Blutbildes bei Syphilis und mit serologisch nachweisbaren Veränderungen des Blutes in Beziehung gebracht werden können. Da ist nun znächst zu betonen, daß von einer gesetzmäßigen Veränderung des Blutbildes bei Syphilis kaum gesprochen werden kann. Immerhin berichten doch viele Untersucher im sekundären Stadium von einer Zunahme der weißen Blutkörperchen und relativer Lymphocytose. Ich habe mit Freudenberg Blutuntersuchungen an frischen Fällen von Syphilis vorgenommen. Wir fanden im sekundären Stadium eine Zunahme der weißen Blutkörperchen auf 9—13 000 und eine manchmal bedeutende relative Lymphocytose, die allerdings während des Krieges und nachher auch sonst vermehrt beobachtet wurde. Beide Veränderungen gingen auf wenige Salvarsaninjektionen prompt zurück.

Schon Virchow sprach in seiner Cellularpathologie bereits aus, daß jede bedeutende akute Drüsenreizung eine schnelle Zunahme der Lymphkörperchen zur Folge hat; nach ihm wird daher jede Krankheit, welche eine Drüsenreizung mit sich bringt, auch den Effekt haben, das Blut mit größeren Mengen von farblosen Blutkörperchen zu versehen, mit anderen Worten, wie er sich ausdrückt, einen leukocytotischen Zustand zu setzen.

Nach meinen histologischen Befunden, die alle an klinisch deutlich vergrößerten Drüsen gewonnen wurden, ist die beobachtete Zellvermehrung, gemessen an der Zahl der Mitosen, sehr verschieden, ebenso wechselt der Grad des Zellzerfalles in den Keimzentren. Dadurch dürften sich die wechselnden Blutbefunde erklären.

Ob die Hyperplasie der Drüsen serologisch nachweisbare Veränderungen des Blutes zur Folge hat, ist schwieriger zu erkennen. Nach den neuesten Untersuchungen spielen Albumine, Globuline und Lipoide beim Zustandekommen der positiven Wassermannschen Reaktion eine bedeutende Rolle, die ihre Entstehung dem Gewebszerfall verdanken.

v. Wassermann betont ausdrücklich, daß die Blutbahn nur das Sammelbecken darstelle für die seitens der Gewebe als Antwort auf den syphilitischen Infekt gebildeten Reaktionssubstanzen, und erläutert diese Tatsache durch den Hinweis auf die positive Wassermannreaktion im Kammerwasser bei Iritis specifica und im Lumbalpunktat bei syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, während die Wassermannreaktion im Blut negativ ist.



Meine Untersuchungen zeigen nun, daß der Gewebszerfall im lymphatischen Gewebe bei syphilitischen Drüsen bei weitem im Vordergrunde steht (verglichen etwa mit den degenerativen Veränderungen im Bindegewebe). Wenn auch bei den verschiedenen Erkrankungen, welche mit positiver Wassermannreaktion hereingehen, der Gewebszerfall in den verschiedensten Geweben vorkommt, so glaube ich doch, daß die Einwirkung des syphilitischen Virus auf das lymphatische Gewebe bei der Entstehung der Wassermannreaktion eine bedeutsame Rolle spielt. Es gibt sich dies auch klinisch durch das zeitliche Zusammentreffen des Auftretens der positiven Wassermannreaktion und der allgemeinen Drüsenschwellung kund. Leider gestattete mir unser beschränktes Krankenmaterial bis heute nicht, den Beweis dadurch zu erbringen, daß etwa Drüsenpunktionen bei Fällen von älterer Lues I seroneg. häufiger vor dem Blute einen positiven Ausfall der Wassermannreaktion ergeben. Derartige Versuche sind begonnen.

Auch auf die von Hecht beobachteten Fälle von Lues maligna mit negativer Wassermannreaktion und fehlenden Drüsenschwellungen sei an dieser Stelle verwiesen.

Inwieweit Spirochäten sich in gewissen Teilen der Drüsen (den Trabekeln) festsetzen und dadurch eine dauernde Einwirkung auf das umgebende Gewebe ausüben können, soll später ausführlich erörtert werden.

Hier sei nur daran erinnert, daß solche Spirochätenherde in späteren Stadien die Schwellung der Drüsen rein klinisch nicht zum Rückgang kommen lassen, die Hyperplasie unterhalten und dementsprechend auch hier wie im übrigen Körpergewebe eine eventuelle Einwirkung des lymphatischen Gewebes auf die Wassermannreaktion um so hartnäckiger verursachen, je stärker sie selbst unserer Therapie trotzen. Durch die systematische Untersuchung syphilitischer Drüsen im primären und sekundären Stadium wurde eine Antwort auf die Frage erwartet, wo die Spirochäten, deren Menge nach den Ergebnissen der Drüsenpunktion im Laufe der Erkrankung abnimmt, ihren Untergang finden, wo sie im Gewebe in späteren Stadien, fehlen und wo sie eventuell übrig bleiben.

Die Untersuchungen wurden auf regionäre Drüsenschwellungen beschränkt, bei denen die Spirochäten auf dem Lymphwege einwandern und naturgemäß zunächst in den Lymphsinus sich verbreiten.

Nach allen Angaben der Autoren und meinen eigenen Untersuchungen fehlen Spirochäten in den Keimzentren, deren histologische Veränderungen doch gerade so augenfällig sind. Da auch eine Phagocytose hier nicht beobachtet wird, drängt sich der Gedanke auf, daß der Stoffwechsel dieser Stellen von spirochätenfeindlicher Wirkung sein muß. Diese Ansicht scheint, abgesehen von der Tatsache, daß die Endverzweigung der arteriellen Gefäße hier wohl einen besonders starken





Sauerstoffgehalt hervorbringt, auch in der Eigenart der hier vorhandenen Zellformen ihre Bestätigung zu finden. Nach Unna ist die Funktion der Plasmazelle erst geklärt, seitdem die Rongalitweißmethode gezeigt hat, daß das Granoplasma aller Zellen ein ganz hervorragender sekundärer Sauerstoffort ist. Damit entfällt nach Unna die Nötigung, den Plasmazellen andere Funktionen zu übertragen, z. B. die phagocytäre Aufnahme der Mikroorganismen und von verbrauchten Zellteilen, seien doch bisher gerade in den Plasmazellen trotz eifrigsten Suchens keine Trümmer von Organismen, Blut- oder Gewebszellen gefunden worden und scheine doch ihr großer Sauerstoffgehalt sie gegen solche Fremdkörperinvasionen im Gegensatz zu den Spindelzellen und dem Spongioplasma der Leukocyten immun zu machen. Es dürfte wohl nicht gewagt sein, diese Sätze auch auf die lymphoblastischen Plasmazellen anzuwenden.

Vorausgesetzt wird dabei allerdings, daß nicht etwa die Stoffwechselprodukte die Spirochätenfärbung in negativem Sinne beeinflussen.

Auch Pirilä betont ausdrücklich, daß er eine Phagocytose von Spirochäten durch Plasmazellen nicht finden konnte.

Nur Marcus will Spirochäten im Innern von Plasmazellen gesehen haben, seine Befunde werden aber wohl mit Recht von Jahnel und Sioli stark angezweifelt.

In der Eigenart des Zellstoffwechsels möchte ich auch den Grund suchen für den geringen Spirochätengehalt des von lymphocytären Plasmazellen durchsetzten lymphatischen Gewebes.

Besonders hingewiesen sei in diesem Zusammenhang auf den Befund bei einem Fall von Lues II: Keimzentren spirochätenfrei, lymphatisches Gewebe sehr spirochätenarm und dabei ein Spirochätenreichtum im perikapsulären Bindegewebe, der kaum mehr zu übertreffen ist. In der Drüse selbst findet man die übrig gebliebenen Erreger vorwiegend in den Trabekeln. Der Gehalt an lymphoblastischen und lymphocytären Plasmazellen hatte in diesem Falle extremste Grade erreicht. Man gewinnt hier den bestimmten Eindruck, daß dem lymphatischen Gewebe eine gewisse Abwehrkraft innewohnen muß.

Eine sehr ausgedehnte Phagocytose findet nach meinen Untersuchungen statt in den Endothelien der Lymphgefäße, Sinusräume und der kleinen Venen. In allen diesen Hohlräumen weisen auch die etwa vorhandenen Leukocyten sehr häufig Trümmer phagocytierter Spirochäten auf. Außerdem findet man häufig in den adventitiellen Teilen der Gefäße und in ihrer Umgebung Untergangsformen von Spirochäten, welche ich den Fibroblasten des trabekulären Gerüstwerkes zuschreiben möchte.

Endlich fand ich in dem homogenen (albuminösen) Inhalt einer größeren Vene außer wohlerhaltenen Spirochätenformen in Untergang



begriffene Spirochäten, teils direkt verklumpt, wie Zabolotny und Maslakowetz (in Nachprüfung früherer Befunde von E. Hoffmann und v. Prowazek) es in Gegenwart von Serum von Personen, welche längere Zeit an Syphilis litten, beobachten konnten und als Agglutination bezeichneten.

Damit ist aber die Fähigkeit der Lymphdrüsen in dem Abwehrkampf gegen die eindringenden Spirochäten nicht erschöpft. Sicher spielt rein mechanisch die zunächst rein desquamative, später entzündlich celluläre Ausfüllung der Sinusräume eine gewisse Rolle, später die Verlegung der Sinusräume durch Kompression bei zunehmender Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, endlich die chronisch produktive Endophlebitis mit Einengung und schließlich Verlegung des Venenlumens. Ich habe nun mein besonderes Augenmerk darauf gerichtet, welche Teile der Drüse im Verlauf der Erkrankung zuerst wieder spirochätenfrei werden, und ging von der Vermutung aus, daß entsprechend A. v. Wassermanns Vorstellung die Spirochäten zunächst (bei Lues I seronegativa) Blut- und Lymphgefäßparasiten sind und später erst (bei Lues I seropositiva) zu Bindegewebsparasiten werden. Die Tatsache, daß man in späteren Stadien die Spirochäten vorwiegend in den Trabekeln findet, unterstützt diese Ansicht. Die Hypothese, daß etwa die Spirochäten nach der Entwicklung irgendwelcher Antikörper im Serum vor diesen in die Gewebe fliehen, ist naheliegend. Bekanntlich hat E. Hoffmann sich mit dem Bemerken gegen diese Wassermannsche Lehre gewandt, daß die Spirochäten von Anfang an Lymph- und Gewebsparasiten seien, und daß er dem Autor bei einer solchen prinzipiellen Scheidung auf diesen biologischen Strich nicht folgen könne.

Meine Untersuchungen haben eine gesetzmäßige Abwanderung aus dem Blut- und Lymphgefäßsystem nicht erkennen lassen. Im Gegenteil! Gerade die sekundärluetische Erkrankung des bereits erwähnten Falles zeigt eine unvergleichlich starke Anhäufung von Spirochäten in den Endothelien und im Lumen der Hohlräume.

Klinisch kam es in diesem Falle am Tage nach der Drüsenexstirpation, welcher die Injektion von $^1/_2$ ccm Hg. sal. (10%) gefolgt war, zum Auftreten einer deutlichen Roseola. Es wurde offenbar der Zeitpunkt abgepaßt, in dem zahlreiche Erreger in den Kreislauf übertraten.

Die Spirochäten sind offenbar von dem ersten Zeitpunkt an, wo Endothelien sie phagocytieren, ja schon vorher, da sie im unveränderten Gewebe (Cornea, Bindegewebe) wandern und die celluläre Reaktion, wie E. Hoffmann sich ausdrückt, beträchtlich nachhinkt, Lymph- und Gewebsparasiten und bleiben es auch weiterhin.

Daneben möchte ich wechselnde Immunitätsverhältnisse im Serum annehmen, die zu Zeiten einer erhöhten Antitoxinbildung eine stärkere Flucht der Spirochäten aus dem Serum in die Gewebe bedingen, zu



anderen Zeiten eine üppigere Vermehrung im Serum gestatten. Es dürfte den Immunitätsgesetzen, wie wir sie von anderen Infektionskrankheiten her kennen, entsprechen, wenn wir annehmen, daß dem Zustand der Antitoxinbildung Perioden besonders starker Vermehrung der Spirochäten zeitlich folgen.

Ich möchte diesen wechselnden Immunitätsverhältnissen den wechselnden Spirochätengehalt und dadurch das bunte klinische Bild bei syphilitischen Prozessen zuschreiben. Das gilt nicht bloß für die primäre und sekundäre Periode. So konnte Hoffmann ein von Jahnel angefertigtes Silberpräparat einer syphilitischen Mesaortitis demonstrieren, das — im Gegensatz zu dem bekanntlich in diesem Stadium der Erkrankung meist recht mäßigen Spirochätengehalt — durch seinen Spirochätenreichtum alle in Erstaunen setzte, die sich mit Spirochätenforschung beschäftigt hatten, und geradezu an Bilder erinnerte, wie man sie bei kongenitaler Syphilis zu sehen gewohnt ist. Dabei waren wohlerhaltene Formen in der Minderzahl.

Ganz besonders sind ja solche wechselnden Immunitätsverhältnisse von Bedeutung bei dem Krankheitsbild der Paralyse, das bekanntlich mit einer anfallweisen, unter Umständen so hochgradigen Vermehrung der Spirochäten einhergeht, daß die celluläre Abwehr des Körpers genau so wie beim kindlichen Organismus gegenüber der kongenitalen Syphilis vollkommen versagt. Und doch zeigten die meisten Paralytikergehirne infiltrative und selbst gummöse Prozesse als Zeichen, daß mitunter — ich möchte annehmen zu Zeiten einer geringeren Spirochätenvermehrung — das Körpergewebe wohl imstande war, spezifische Abwehrfunktionen zu erfüllen.

Ehrlich verglich die syphilitische Erkrankung bei Paralyse mit den chronisch rekurrierenden Erkrankungen und nennt als ihren Typus die Trypanosomenerkrankungen, bei denen auf Tage mit hohem Fieberanstieg und starkem Gehalt von Erregern im Blute solche folgen, bei denen unter Fieberabfall durch Antikörperwirkung die Hauptmenge der Trypanosomen aufgelöst sei (trypanolytische Krise). So könne man sich sehr leicht vorstellen, daß die im Gehirn vorhandenen Spirochäten, wenn sie eine gewisse Wucherungsintensität erreicht haben, schließlich einen potenten Antikörper auslösen, der mehr oder weniger die im Gehirn vorhandenen Spirochäten abtötet und so eine scheinbare Heilung, die Remission, einleitet (spirillolytische Intervalle), diese krankheitsfreien Stadien sind also, wie Ehrlich an anderer Stelle ausführt, als die Folge einer temporären spirillociden Serumwirkung aufzufassen. Auf die Analogien im Verlaufe der chronischen Syphilis und des akuten Rückfallfiebers hatte E. Hoffmann bereits 1905 hingewiesen. Sie wurden später von Stühmer auf Grund experimenteller Untersuchungen an Trypanosomen, die zur Annahme einer humoralen Umstimmung des



Körpers, einer Mutation der Erreger, der Bildung eines Rezidivstammes I. Ordnung, d. i. eines serumfesten, sekundären Stammes usw., führten und von Stargardt für die verschiedenen Stadien in sehr interessanten Darstellungen eingehender erörtert.

Ehrlich nimmt an, daß eine Neuerkrankung dann folgt, wenn die vereinzelt zurückgebliebenen Spirochäten sich dem Antikörper angepaßt haben und so eine neue Propagation gewinnen.

Es ist in letzter Zeit die Frage häufig diskutiert worden, wann sich das spätere Schicksal der Syphilitischen entscheidet.

Vielleicht kann man eine so massenhafte Spirochätenwucherung wie in dem perikapsulären Bindegewebe des erwähnten Falles von Lues II als Signum mali ominis ansehen, wenn auch die ödematös entzündliche Reaktion des Gewebes noch recht reichlich war.

Jedenfalls wissen wir durch die Ergebnisse der Drüsenpunktion, daß der Körper im Laufe der Jahre auch mit den reichlichsten Spirochätenmassen der Drüse weitgehend fertig wird.

Wenn Pirilä für das Verschwinden der Spirochäten in älteren Primäraffekten neben der Phagocytose einen Zerfall außerhalb der Zellen vielleicht infolge der Antikörperbildung annimmt, so möchte auch ich bei dem Spirochätenschwund in den Lymphdrüsen Phagocytose allein nicht für ausreichend halten.

Das weitere Schicksal des Befallenen hängt nun weiter davon ab, ob und wo Spirochäten übrig bleiben. Trotz des komplizierten Baues der Lymphdrüsen glaube ich doch, bei der deutlichen Scheidung zwischen lymphatischem Gewebe einerseits, trabekulären Gewebe andererseits eine gewisse Klärung erzielt zu haben. Die Fixierung des Virus geschieht in den Trabekeln und in der Gefäßwandung. Wie wir sahen, ist der pathologisch-anatomische Vorgang derart, daß der Alteration des lymphatischen Gewebes um kurze Zeit nachfolgend das trabekuläre Gerüstwerk eine entzündlich ödematöse Auflockerung erfährt, die sich später bindegewebig zurückbildet. Es ist leicht zu verstehen, daß die Spirochäten als Lymphparasiten, die sie ja zunächst unbestritten sind, den Weg in das eröffnete Gewebe finden, später aber im Stadium der Reparation bei Abnahme der serösen Durchtränkung des Gewebes dort rein mechanisch festgehalten werden, wobei etwa vorhandene Antikörper im Serum in demselben Sinne wirken, den Rückweg zu erschweren.

Das weitere Schicksal dürfte gewiß nicht in letzter Linie davon abhängen, ob die bindegewebige Rückbildung des Gewebes Bestand hat, oder ob es durch irgendeine — meist wohl entzündliche Ursache — erneut zu einer ödematösen Durchtränkung, einem Aufschluß des Gewebes kommt. Dieser Vorgang muß eine Mobilisation der Spirochäten begünstigen; sie werden wieder dem Lymphstrom näher gebracht, und es kann aufs neue das Wechselspiel zwischen Spirochäten und einer Bildung

von Antikörpern im Serum beginnen und zu einer chronisch rekurrierenden Erkrankung im Sinne Ehrlichs führen.

Ich möchte die Wechselwirkung zwischen Syphilis und Trauma, das so häufig ein reichliches Aufschießen von syphilitischen Efflorescenzen im Gefolge hat, in diesem Sinne deuten.

So müssen wir zum Schluß bekennen, daß die Lymphdrüsen zwar in überreicher Weise ausgestattet sind, den Körper vor der Invasion der Spirochäten zu schützen, sie aber häufig in Lymphsinus und Trabekeln eine Brutstätte der Erreger werden. Wenn auch bereits im Primäraffekt frühzeitig Spirochäten im Lumen der Lymph- und Blutgefäße gefunden werden, so ist der Übertritt in die abführenden Lymph- und Blutbahnen der Lymphdrüsen besonders groß. Ihr Bau macht sie besonders geeignet, Spirochäten festzuhalten, ihre auf Entzündungsprozesse eingestellte Funktion macht sie besonders geeignet, diese Erreger bei weiteren Entzündungsprozessen mit ödematöser Durchtränkung dem Lymphstrom wieder zuzuführen.

Endlich sei hier die Frage aufgeworfen, ob es überhaupt denkbar ist, daß wir mit unseren chemotherapeutischen Mitteln derartig fibrös abgeschlossenen Spirochäten nahen können.

Bekanntlich haben die Jodpräparate die Wirkung, die pathologischen Gewebsbildungen namentlich der sekundären und tertiären Form der syphilitischen Erkrankung zur beschleunigten Rückbildung und Einschmelzung zu bringen, ohne daß aber eine endgültige Heilung, die Vorbeugung von Rezidiven, erreicht wird.

Vielleicht wird eine spätere Zeit genau den gegenteiligen Weg beschreiten, um das Gewebe sozusagen aufzuschließen und für unsere chemotherapeutischen Mittel freie Bahn zu schaffen.

Die Fülle der Fragen, die sich bei der Untersuchung syphilitischer Lymphdrüsen erhebt ist also eine recht große. Dabei habe ich mich aus äußeren Gründen darauf beschränkt, die Excisionen vor Einleitung der Behandlung vorzunehmen. Es dürfte schwierig sein, Patienten am Ende einer Kur derartige Eingriffe zuzumuten. Um so empfehlenswerter dürfte es sein, bei experimenteller Tiersyphilis, vor allem auch bei der Auswertung neuer Präparate Lymphdrüsenuntersuchungen systematisch vorzunehmen (näheres siehe Dermatol. Zeitschr. 1921).

Diskussion.

Herr **Frühwald**-Leipzig weist darauf hin, daß die Untersuchungen Zurhelles ein weiterer Beweis dafür sind, daß die Syphilisrezidive häufiger, als angenommen wird, durch Neuausschwemmung der Spirochäten aus den Drüsen hervorgerufen werden.

Herr Zurhelle: Schlußwort.

Die von Stern im Gegensatz zum Zellzerfall hervorgehobene Gewebsneubildung ist bereits besprochen worden; sie ist das Primäre und steht



bei weitem im Vordergrunde. Sie führt zur Hyperplasie der Drüse, zur Vermehrung der weißen Blutkörperchen im Blut mit relativer Lymphocytose und ersetzt immer wieder den weitgehenden Zellzerfall.

Mit Rücksicht auf den von Stern u. a. beobachteten positiven Ausfall der Wassermannreaktion bei Ulcus molle-Bubo wird betont, daß es bisher infolge des beschränkten Krankenmaterials leider noch nicht gelang, den Beweis dafür zu erbringen, daß das lymphatische Gewebe von Einfluß auf die Bildung der Wassermannreaktion ist. Es wird nach Fällen gesucht, bei denen die Wassermannreaktion im Drüsenpunktat positiv ist bei negativer Wassermannreaktion im Blute; der endgültige Beweis wäre aber erst erbracht, wenn die Wassermannreaktion im Reizserum dieser Fälle, etwa bei geringer Entwicklung des Primäraffektes, noch negativ ist (bekanntlich wird die Wassermannreaktion hier früher positiv als im Blute).

37. Herr **Lipschütz**-Wien: **Untersuchungen über die Ätiologie der Krankheiten der Herpesgruppe (Herpes zoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis).**

Die ausführliche Arbeit erscheint im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.

Die wichtigsten bisher erzielten Untersuchungsergebnisse sind:

1. Das Virus des Herpes zoster ist auf die Kaninchencornea übertragbar; die Haftung erfolgt unregelmäßig. Es muß daher eine größere Anzahl von Tieren mit Material möglichst junger Efflorescenzen geimpft werden.

2. Sowohl in menschlichen Hautefflorescenzen des Herpes zoster als auch in der Impfkeratitis des Kaninchens treten morphologisch und färberisch charakteristische „Kerneinschlüsse" auf, die im Sinne der Chlamydozoenlehre gedeutet und als „Zosterkörperchen" bezeichnet wurden.

3. Herpes genitalis ist eine auf den Menschen übertragbare Infektionskrankheit.

4. In Efflorescenzen des Herpes genitalis des Menschen und in der mit Material von Herpes genitalis erzeugten Impfkeratitis des Kaninchens sind konstant die als „β-Herpeskörperchen" bezeichneten intranucleären Einschlußgebilde aufzufinden und in Passagen nachzuweisen.

5. In der mit Material von Herpes febrilis leicht zu erzeugenden Impfkeratitis des Kaninchens (Grüter und Löwenstein) treten in großer Zahl intranucleäre Einschlüsse auf: „α-Herpeskörperchen".





Alle diese Einschlußkörper stellen Derivate autochthoner Kernsubstanzen dar; sie entsprechen einem pathologischen kernmorphologischen Vorgang als Ausdruck der spezifischen Zell- bzw. Kernreaktion auf das Virus des Herpes zoster bzw. des Herpes genitalis und des Herpes febrilis.

6. Die biologische Verschiedenheit der drei Virusarten läßt sich durch den Cornealversuch leicht erbringen:

A. Alle drei Herpesarten sind auf die Kaninchencornea impfbar, hingegen nur das Virus des fieberhaften Herpes auch auf die Hornhaut des Meerschweinchens;

B. Die Avidität der Erreger der drei Herpesarten zu den Hornhautepithelien des Kaninchens ist ungleicher Art: Herpes genitalis und Herpes febrilis sind in 100% der Fälle impfbar, während Herpes zoster, wie bereits erwähnt, nur unregelmäßig angeht;

C. Die klinischen und histologischen Bilder weisen je nach dem zur Impfung verwendeten Herpesmaterial Unterschiede auf. Nach Impfung mit Material des fieberhaften Herpes ist der Verlauf viel stürmischer als nach Impfung mit Material von Herpes zoster oder Herpes genitalis. Dementsprechend muß die Untersuchung auf Kerneinschlüsse bei Herpes febrilis viel früher und zwar innerhalb der ersten 24 Stunden, am besten nach 8 Stunden erfolgen; für Herpes genitalis ist dieses zeitliche Optimum der dritte, für Herpes zoster der 4. Tag nach der Impfung und

D. ergeben sich schließlich auch in immunisatorischer Hinsicht in bisher nicht abgeschlossenen Versuchen Unterschiede je nach dem Impfmaterial (gekreuzter Immunitätscornealversuch mit Herpes febrilis und Herpes genitalis).

7. Die „ballonierende Degeneration" (Unna) läßt sich experimentell in der Kaninchencornea durch Verimpfung von Material von Herpes genitalis, Herpes febrilis und Herpes zoster — in der hier angeführten Reihenfolge in absteigender Intensität — nachweisen.

8. Die Krankheiten der Herpesgruppe (Herpes zoster, genitalis und febrilis) werden als „Einschlußkrankheiten" (Chlamydozoonosen oder Strongyloplasmosen) aufgefaßt und die Existenz dermotroper (oder neurodermotroper) Infektionserreger angenommen.

9. Dem Zellkern als Virusträger dürfte nicht nur bei den Krankheiten der Herpesgruppe (Herpes zoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis), sondern höchstwahrscheinlich noch bei einer Reihe anderer Dermatosen mit bisher unerforschter Ätiologie (Condyloma acuminatum, Warzen, usw.) besondere Bedeutung zukommen, und die Karyooikongruppe der Chlamydozoa und Strongyloplasmen könnte berufen sein, in der ätiologischen Erforschung zahlreicher infektiöser Dermatosen eine wichtige Rolle zu spielen.



Diskussion.

Herr **Paschen**-Hamburg bestätigt an der Hand ihm von Lipschütz zur Demonstration in Hamburg gesandter Präparate von Herpes febrilis und Herpes zoster die Befunde Lipschütz'. Bezüglich der Deutung der Befunde ist Paschen nicht der Meinung von Lipschütz. Der von Lipschütz herbeigezogene Vergleich mit der Vaccine ist nicht richtig. v. Wassiliewski konnte 46 Generationen von Kaninchen zu Kaninchen impfen; mit der 47. Generation erzielt er beim Kinde eine Impfpustel Eine Rückimpfung ist bisher beim Herpes nicht gelungen (Doerr). Auch die Immunität verhält sich bei der Herpesgruppe, abgesehen vom Zoster, wesentlich anders wie bei den Chlamydozoenkrankheiten; bei ersterer geraten die Rezidive besonders häufig.

Vielleicht gelingt es mit der von Lipschütz selbst empfohlenen Methode (Impfung des Intervertebralganglions des Kaninchens mit Herpesmaterial) weiter zu kommen.

Herr **Bacher**-Breslau berichtet über Tierversuche, die er an der Klinik Jadassohn an 22 Herpesfällen vorgenommen hat. Es ist ihm nicht gelungen, bei 7 sicheren Zosterfällen eine Übertragung auf die Kaninchencornea zu erzielen, während die Impfungen bei Herpes simplex (progenitalis und labialis resp. facialis) sämtlich positive Resultate ergaben. Letzteres war auch der Fall bei 3 rezidivierenden, davon 2 menstruellen Erkrankungen von Gesichtsherpes. Von 6 positiven Herpes febrilis-Fällen war je einer nach einer Silbersalvarsan-, Gonokokkenvaccine-, Alttuberkulin- und Milchinjektion aufgetreten.

Herr **Appel**-Altona a. E. zeigt die ihm von Dr. Thim-Wien geschickten Bilder aus dessen demnächst erscheinender Arbeit über den Erreger der Urethritis protozoica. Darnach wären die schon von Pfeiffer-Weimar 1885 bei Pocken sowie später von Prowazek und Halberstädter, von Lindner und von Lipschütz selbst unter verschiedenen Namen beschriebenen Gebilde Entwicklungsstufen desselben Protozoon. Thim hat es von der Spore bis zum Untergang verfolgt, aber noch nicht gezüchtet. Vielleicht ist dieses Protozoon auch das noch unbekannte Virus, welches die ballonierende Degeneration der Epithelien verursacht.

Herr **O. Baum**-Marienbad-Prag: Außer den bereits publizierten Versuchen wurden von mir eine Reihe weiterer Impfungen verschiedener Herpesformen auf die Kaninchencornea vorgenommen. Herpes simplex (progenitalis und febrilis) ergab stets einen prompten positiven Impferfolg, wobei ich Differenzen betreffend den Zeitpunkt der Cornealreaktion nach vollzogener Impfung beobachten konnte. Ein positiver Impferfolg bei Herpes zoster konnte trotz wiederholter Versuche nicht beobachtet werden. Hierzu sei ein Fall erwähnt, bei dem gleichzeitig ein Herpes zoster am Kopfe und ein Herpes febrilis vorhanden war. Letzterer ergab prompten Impferfolg, ersterer trotz wiederholter in verschiedenen Stadien vorgenommener Übertragungen keine Impfkeratitis.

Ist nach den Befunden Lipschütz' eine Übertragbarkeit aller Herpesformen möglich, so scheint es sich hier doch auf Grund der Verschiedenheiten der Reaktionspromptheit der Cornealreaktionen zumindest um verschiedene Arten des „Virus", wenn man so sagen darf, zu handeln.

Herr **Lipschütz**-Wien: **Schlußwort.**

Auf die Ausführungen Paschens erlaube ich mir zu bemerken:

1. Die Rückimpfung vom Kaninchen auf den Menschen habe ich, wie bereits erwähnt, bisher nicht ausgeführt; ein negatives Ergebnis



wäre hier nicht entscheidend, nachdem auch mit einer Virusänderung infolge der Passage zu rechnen wäre und, wie aus den Impfexperimenten am Menschen hervorgeht, die Empfänglichkeit der menschlichen Haut für die Herpes genitalis-Impfung geringer ist als die der Kaninchencornea,

2. Elementarkörperchen habe ich in Herpesausstrichen nicht nachgewiesen, wohl aber glaube ich sie, als am Aufbau der „Zosterkörperchen" beteiligt, im Schnitt gesehen zu haben. Herr Paschen dürfte wohl die Chlamydozoennatur der Negrischen Körperchen kaum bezweifeln, obwohl Elementarkörperchen auch bei Lyssa bisher in Ausstrichen nicht nachgewiesen werden konnten. —

Die Ausführungen Appels haben mit meinem heutigen Vortrag nichts zu tun, ich lehne auch auf Grund klinischer Beobachtungen und der Veröffentlichungen Thims die Protozoenurethritis ab, und ich verstehe nicht, in welchem Zusammenhang mit den von mir besprochenen Herpesfragen die Bemerkungen Appels stehen sollen.

Was die Ausführungen Baums und die Erfahrungen der Breslauer Klinik betrifft, so möchte ich glauben, daß selbst ein einziger positiver Impfversuch mit Material von Herpes zoster mehr in die Wagschale fällt als eine ganze Reihe negativer Impfergebnisse.

---

38. Herr **Bruusgaard**-Kristiania: **Über hämatogene Trichophytie.**

Kaum einem anderen Gebiet der eigentlichen Hautkrankheiten ist in den letzten Jahren ein so großes Interesse gewidmet, wie den Trichophytien, besonders den tiefen Trichophytien mit ihren sekundären Hautsymptomen, den sogenannten Trichophytiden. Die zahlreichen klinischen und experimentellen Untersuchungen von Bloch, Jadassohn und ihren Schülern haben ja hier eine Fülle von Tatsachen gebracht, die unsere alte Auffassung dieser Krankheiten vollständig verändert haben und besonders allgemein biologisch von der größten Bedeutung sind. Diese Arbeiten werden immer die Grundlage für alle weiteren Untersuchungen bilden, wo man sich mit diesen Krankheiten beschäftigt. Die verschiedenen klinischen Bilder, die diese Exantheme zeigen können, sind ziemlich gut durchgearbeitet. Das größte Interesse knüpft sich nun an die Frage der Pathogenese. Daß die meisten dieser Exantheme, die sowohl in ihrer Entwicklung wie in ihrem Verlauf so viele Ähnlichkeitspunkte mit den Tuberkuliden darbieten, als hämatogene aufzufassen sind, steht wohl außer Zweifel. Dafür spricht schon ihre akute Entwicklung mit ausgesprochen symmetrischer Lokalisation, mitunter von schweren Allgemeinsymptomen begleitet, zudem in noch höherem Grade die Tatsache, daß dieselben zum Vorschein kommen, wenn der primäre Herd schon im Rückgang



begriffen ist, eben, wie Bloch hervorhebt, an dem Zeitpunkt, wo die Allergie des Organismus ihren Höhepunkt erreicht hat. Die Frage ist nun wieder dieselbe wie bei den Tuberkuliden: Sind die Trichophytiden als hämatogene toxische aufzufassen, oder können sie auch durch den hämatogenen Transport der Pilze (Mycel oder Sporen) hervorgerufen werden? Durch die letzten experimentellen Untersuchungen Blochs ist wohl der Beweis dafür geliefert, daß die Trichophytintoxine bei allergischen Organismen Exantheme hervorrufen können, die vollständig mit einzelnen Formen der Trichophytiden übereinstimmen. Für die andere Entstehungsweise des hämatogenen Transportes der Pilze ist die Beweiskette noch nicht geschlossen, wiewohl die tierexperimentellen Untersuchungen von Fräulein Säves und besonders der von Sutter gelieferte Beweis für die Wanderung der Pilze in die Lymphdrüsen eine solche Annahme sehr plausibel machen. Einen kleinen Beitrag zur Lösung dieser Frage möchte ich hier mitteilen.

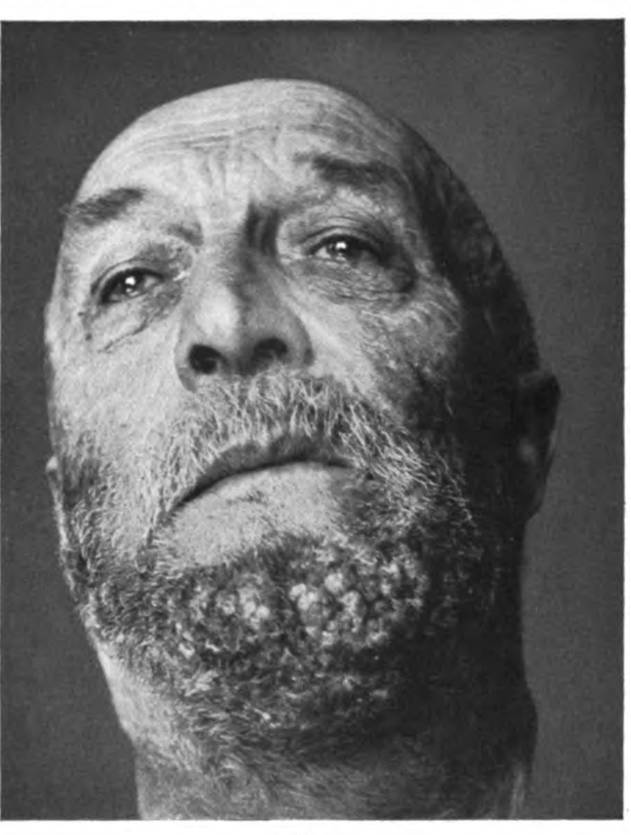


Abb. 1.

In der dermatologischen Universitätsklinik wurde im März 1920 ein 68jähriger Mann mit tiefer Barttrichophytie aufgenommen. Wie man sieht (Abb. 1) ist die Regio submentalis und submaxillaris auf beiden Seiten von einem großen, scharfbegrenzten Infiltrat eingenommen mit dem charakteristischen Bilde eines Kerion Celsi; die höckerige Oberfläche ist von Pusteln und Krusten bedeckt, auf Druck quillt reichlicher Eiter hervor. Die Krankheit war damals schon über 2 Monate alt, er war unter ärztlicher Behandlung, doch ohne nennenswerte Besserung gewesen; die Diagnose war durch die Pilznachweisung verifiziert.

Am zweiten Tage nach der Aufnahme wurde eine akute Eruption an beiden Unterarmen (sowohl an der Beuge- wie der Streckseite) von bläulichroten, prominierenden, scharf begrenzten über nußgroßen Papeln wahrgenommen. (Abb. 2.) Die Knoten waren von einem lebhaftroten breiten Saum umgeben, auch am Pars capillata traten mehrere Knoten auf. Die Infiltrate nahmen schnell an Größe zu und damit auch die Stärke der Entzündung, schon nach 12 Stunden zeigten sich an der Oberfläche feine miliare, perifollikulare Pusteln — im weiteren Verlauf wurde die Epidermis von einem pushaltigen, sanguinolenten Exsudat emporgehoben, und an dem größten Tumor unter dem Ellenbogen links sieht man das Zentrum von einer Blase mit purulentem Inhalt eingenommen, außen von dem mächtigen, rötlichbraunen Infiltrat begrenzt. Der Allgemeinzustand des Patienten war elend, er fühlte sich so müde, daß er nicht stehen konnte, und er klagte über starke Schmerzen in den Gelenken und Muskeln. Die Untersuchung der inneren Organe ergab nichts Besonderes; das Blutbild zeigte eine deutliche Leukocytose, die Temperatur war wenig erhöht — 38°. Pirquet und Intradermoreaktion mit Trichophytin waren deutlich, aber nicht sehr stark positiv. Kurz nachher kam auch ein ähnliches Exanthem zum Vorschein am Rücken, am Bauch und besonders in den Gesäßregionen, die Akuität und Entzündung der Efflorescenzen waren hier doch weniger ausgesprochen; an beiden Waden dagegen bekam der Patient eine Eruption von bläulichroten subcutanen, cutanen fest infiltrierten Knoten (Abb. 3), auch hier mit kleinen miliaren Pusfoci an der Oberfläche. Die Entwicklung dieser Infiltrate konnte man genau verfolgen — sie beginnen als derbe runde Knoten von Erbsengröße im subcutanen Gewebe,



Abb. 2.



vergrößern sich allmählich, wachsen gegen die Oberfläche empor und infiltrieren die Hautdecke. Das multiforme Exanthem zeigte im weiteren Verlaufe viele interessante Einzelheiten, besonders kamen um die alten größeren Efflorescenzen korymbiform angeordnete Papulopusteln sehr schön zum Vorschein. Auch längere Zeit, nachdem die Primärefflorescenzen abgelaufen waren, schossen ab und zu neue Papulopusteln auf. Das größte Interesse knüpfte sich natürlich hier, wo die Hauteruptionen auf jeden Fall als hämatogene aufgefaßt werden mußten, an die Frage: Handelt es sich hier um ein toxisches Exanthem durch Trichophytintoxine, oder ist es durch die Pilze selbst hervorgerufen?

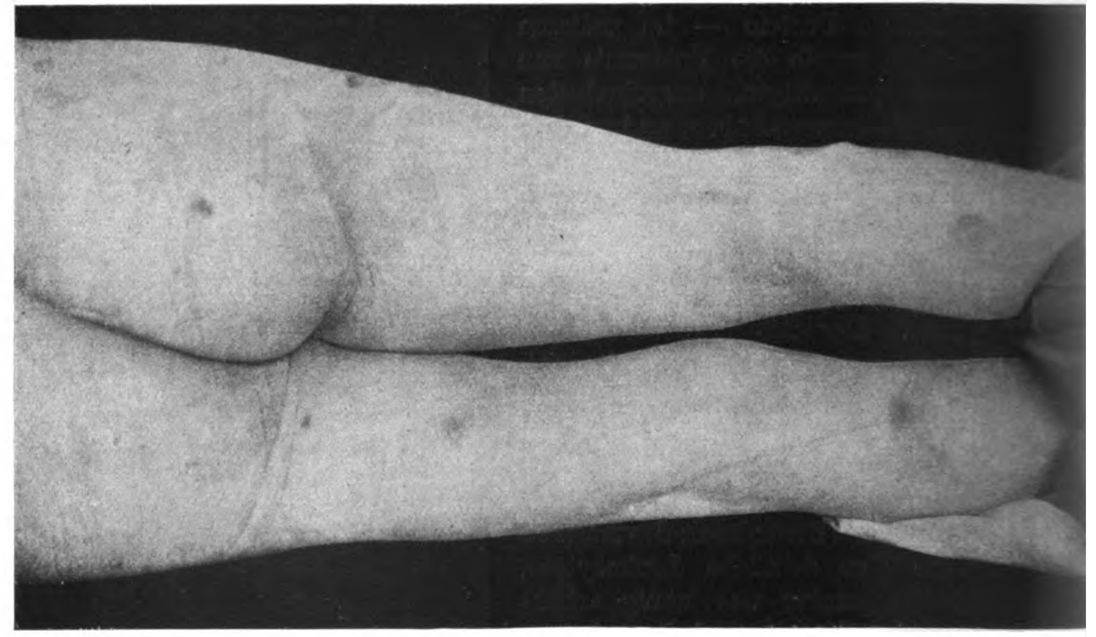


Abb. 3.

Mikroskopie der Efflorescenzen.

Ein noch in der Entwicklung begriffener frischer Knoten wurde vom rechten Unterarm excidiert und histologisch untersucht.

An Gefrierschnitten mit polychromem Methylenblau und Hämatoxylin gefärbt sieht man im Pars reticularis cutis, besonders am oberen Teil, eine starke Entzündung mit reichlichen polynucleären Leukocyten, die besonders um die kleinen erweiterten Venen und Arterien angeordnet sind. Hierzu gesellt sich auch eine Proliferation der Bindegewebszellen, doch nicht so sehr ausgesprochen, wie auch die Bindegewebsfibrillen deutlich ödematös gequollen sind; in den verbreiterten, ödematös aufgequollenen Papillen ist die Leukocytenansammlung eine spärliche, hier finden sich dagegen viele rote Blutkörperchen in einem serofibri-

nösen Exsudat liegend, die Papillargefäße sind strotzend voll von Blut; zu diesem Bild kommen in Schnitten vom Zentrum der Efflorescenzen noch scharf begrenzte miliare perifollikulare Pusteln, die sich bis in die Epidermis verfolgen lassen. Sonst ist diese wenig verändert, nur einzelne interepitheliale Blasen lassen sich hier nachweisen. Mit Immersion sieht man nun weiter in den Schnitten mit polychromem Methylenblau gefärbt, in den Entzündungsherden sowohl in der Pars reticularis cutis wie im Papillarkörper zahlreiche runde oder ovale tief blaue, glänzende Körperchen von einer deutlichen, farblosen oder schwach gelbgefärbten Hülle umgeben, die größten wie ein rotes Blutkörperchen (Abb. 4).

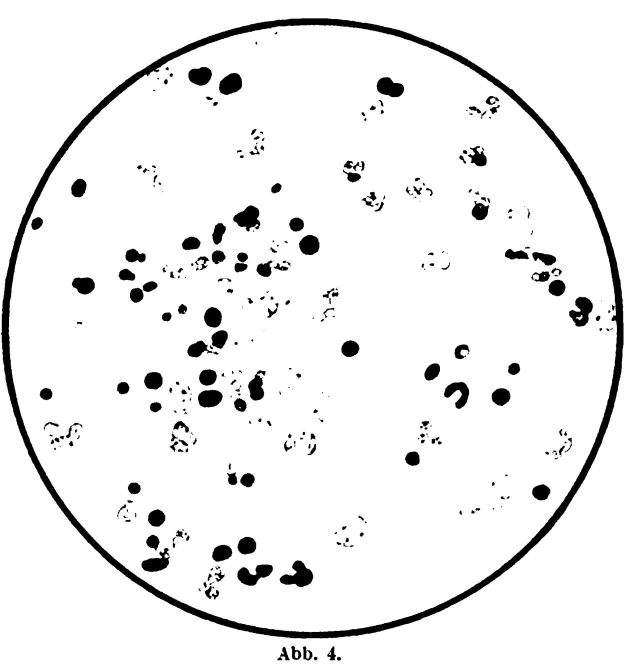


Abb. 4.

In einzelnen Körperchen hat das blaugefärbte Protoplasma Halbmondform, und die Hülle tritt dann noch deutlicher hervor; teils liegen sie in einzelnen Exemplaren verstreut zwischen den übrigen Zellen, teils bilden sie drei oder vier nacheiander liegende kleine Ketten. Mit Giemsa und Pappenheim lassen sie sich sehr schön metachromatisch färben, in stark abgefärbten Präparaten treten sie besonders scharf gegenüber den anderen Zellenformen hervor. Sie sind grampositiv, und, in Gefrierschnitten mit Kalilauge behandelt, treten sie als glänzende Körperchen hervor. Nicht allein in den Entzündungsherden, sondern auch in den kleinen Venen und Capillargefäßen lassen sie sich leicht nachweisen. Nach ihrer Morphologie und ihrem Färbungsverhalten müssen sie als Mikroorganismen betrachtet werden. Morphologisch stimmen sie gut mit Mycelsporen überein; daß diese Auffassung die richtige ist, wurde auch durch den kulturellen Nachweis des Trichophytonpilzes bestätigt. Sowohl von den Efflorescenzen der Unterarme wie der Kopfhaut wurde derselbe Pilz nachgewiesen wie in dem primären Herde. Von diesen sämtlichen Infiltraten wurde auf Maltose und Glucoseagar ein Trichophyton gypseum gezüchtet, der am nächsten in die asteriode Gruppe gehört. Sowohl die Entwicklung und



der Verlauf der Hauteruptionen wie die histologischen und kulturellen Befunde gestatten uns zu schließen, daß hier ein Fall von tiefer Trichophytie mit sekundären multiformen Efflorescenzen vorliegt, wo diese durch die hämatogene Aussaat des Trichophytonpilzes hervorgerufen sind. Damit ist auch die Annahme bestätigt, daß jedenfalls einige der Trichophytiden echt hämatogene Trichophytieen sind. Warum der Pilznachweis hier ohne besondere Schwierigkeit gelungen ist, ist nicht leicht zu ersehen. Die frühzeitige Excision des Knotens hat natürlich ihre Bedeutung — auffallend war ja auch das hohe Alter des Patienten. Möglicherweise war die Allergie trotz der ausgesprochenen Entzündungserscheinungen nicht stark genug, die Pilze schnell zu töten und zu eliminieren. Die Behandlung war hier dieselbe einfache, die wir in allen Fällen tiefer Trichophytie brauchen, Umschläge mit Borsäurelösung.

Diskussion.

Herr **E. Nathan**-Frankfurt a. M. Im Anschluß an die interessanten Mitteilungen des Herrn Vortr. möchte ich nur kurz auf eine von mir vor einiger Zeit entwickelte Theorie hinweisen, die vielleicht die Pathogenese der Trichophytide unserem Verständnis näher bringt. Durch die bedeutsamen Untersuchungen von Bloch wissen wir, daß sich die Immunitätserscheinungen bei der Trichophytie im wesentlichen an der Haut in der Form der cutanen Allergie und Immunität abspielen. Nun haben aber Untersuchungen von Blumenthal und von Haupt sowie von mir ergeben, daß sich nicht allzuselten auch im Serum von Trichophytikern komplementbindende und präcipitierende Antikörper nachweisen lassen. Daraus ergibt sich, daß sich die immunisatorischen Vorgänge zum mindesten bei der tiefen Trichophytie des Menschen nicht ausschließlich in Gestalt der cutanen Allergie und Immunität anspielen, sondern daß dabei auch Antikörperfunktionen des Blutserums beteiligt sind. Unter Heranziehung der Pirquetschen Theorie des Blattern- und Masernexanthems habe ich nun angenommen, daß den serologischen Antikörpern auch vielleicht für die Entstehung der Trichophytide eine Bedeutung zukommen könnte. Man könnte sich nämlich vorstellen, daß es zu einer Reaktion von Pilzen oder Pilzelementen mit den Antikörpern, sei es in der Blutbahn, sei es in den Capillaren der Gewebe, kommt, die zur Agglutination und Haftung in den Capillaren der Haut führt. Hier tritt nun die Reaktion der Pilzelemente mit der allergisch gewordenen Haut klinisch in Gestalt des Trichophytids in Erscheinung. Die von mir entwickelte Theorie nimmt also für die Entstehung des Trichophytids außer der maßgebenden Rolle der cutanen Allergie noch eine Interferenz von Antikörpern an.

Herr **L. Arzt**-Wien. Der 30jährige Mann, dessen Bild ich mir zu projizieren erlaube, zeigte im Bereiche des Bartes und auch des Kapilitiums ein Kerion. Nach der 2. Trichophitininjektion (1 : 30 — 0,3) trat neben einer Reaktion am Krankheitsherde ein follikuläres Exanthem am Stamme auf. Der Pilzbefund war trotz reichlichen und wiederholten Untersuchungen im Bereich der disseminierten Efflorescenzen negativ, im Kerion positiv. Die Kultur gelang aus den Affektionen des Patienten überhaupt nicht, doch wurde aus Kälbern, mit welchen der Erkrankte in seinem Beruf als Schweizer zu tun hatte, ein Trichophyton gypseum asteroides kultiviert.



Herr **K. Herxheimer**-Frankfurt a. M. Zwei Bemerkungen zum Vortrag von Bruusgaard! Man kann die Pilze im Ausstrich und im Gewebe distinct darstellen mit Giemsa-Tannin, d. h. man färbt etwa 20 Minuten mit Giemsa, um dann mit $^1/_4$ proz. Tanninlösung zu entfärben.

Ferner möchte ich darauf hinweisen, daß es eine sekundäre lichenoide Trichophytie gibt, die durch Umwandlung aus der Bläschen-Trichophytie entstanden ist. Ich hebe das deshalb hervor, weil Pinkus gemeint hat, diese Auffassung sei unrichtig, weil durch Fehlen der Pilze bei der primären Bläschen-Trichophytie die Diagnose nicht erbracht sei. Allein nicht immer lassen sich ohne weiteres die Pilze nachweisen. Und dann habe ich die Beobachtung in anderen Fällen mit Pilznachweis wieder machen können.

Herr **M. Oppenheim**-Wien. Ich möchte nur auf ein kleines klinisches Detail aufmerksam machen, das mir bei meinen Fällen von Trichophytiden aufgefallen ist. (Den ersten Fall habe ich in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft vorgestellt.) Man kann nämlich einige Stunden nach der intracutanen Injektion von 0,1 ccm Trichophytin Paltauf in der Umgebung der Injektionsstelle eine Knötchen- und Bläscheneruption beobachten, die der allgemeinen Trichophytideruption vorauseilt. Diese tritt dann nach 24—48 Stunden gewöhnlich unter Fieber auf. Ob dies mehr zugunsten der Toxintheorie spricht als zu der der bacillären, will ich nicht entscheiden; es scheint mir das erstere der Fall zu sein. Pilznachweis in den Knötchen und Bläschen und im Blute waren negativ.

Herr **Jadassohn**-Breslau. In der Breslauer Klinik ist es M. Jessner gelungen, in 2 Fällen von lichenoidem Trichophytid Mycelpilze im Blut kulturell nachzuweisen. In dem einen Fall wuchs von einer sehr stark ausgebreiteten glatten Trichophytie des behaarten Kopfes der gleiche Pilz wie aus dem Blut. Derselbe konnte nicht bestimmt charakterisiert werden, erwies sich aber bei Überimpfung auf die menschliche Haut als — wenngleich schwach — pathogen. Im anderen Fall — ein stark vereitertes Kerion — wuchs ein Gipseum. Durch Bruusgaards und diese Fälle ist die Möglichkeit der infektiös-hämatogenen Entstehung der Trichophytide erwiesen. Blochs neueste Untersuchungen haben gezeigt, daß durch intravenöse Zufuhr von großen Mengen Trichophytin den Trichophytiden analoge Exantheme zustande kommen können. Ob aber je spontanerweise solche Trichophytinmengen in das Blut gelangen, erscheint doch noch zweifelhaft.

---

39. Herr **L. Arzt**-Wien (Klinik Riehl): **Granuloma fungoides der Haut und der inneren Organe und ihre Stellung zu den echten Blastomen**[1]).

Das Granuloma fungoides, insbesondere jene Erkrankungsform, bei welcher sich knotenförmige Prozesse an den inneren Organen finden, nimmt das Interesse der Dermatologen, aber auch der Pathologen in Anspruch.

Eine der Grundfragen der pathologischen Anatomie, ob es sich bei der Art des Auftretens der Erkrankung um Entzündungen oder Geschwülste handelt, kommt dabei zur Erörterung.

Die Literatur der Mycosis fungoides der Haut mit Mitbeteiligung der inneren Organe ist, abgesehen von älteren, nicht sicher zu stellenden

[1]) Erscheint ausführlich in den Acta dermato-venereologica.



Veröffentlichungen, eine recht spärliche. Es war vor allem Paltauf und seine Mitarbeiter, v. Zumbusch und später Scherber, dann aber auch Gödel und vielleicht auch Zurhelle, welche bisher Beiträge zu dieser Frage lieferten.

Fall 1. Betrifft einen 56 jährigen Mann mit belangloser Anamnese. Im August 1917 trat ein starker Juckreiz von ekzematösen Veränderungen gefolgt auf. Bei seiner Aufnahme im November 1917 auffallende Trockenheit und Sprödigkeit der Haut, dabei am ganzen Körper, insbesondere im Gesicht, Knötchen und Knoten von Linsen- bis Walnußgröße, einige flach erhaben, andere mächtig prominierend, dazwischen auch ausgebreitete Pigmentierungen nach rückgebildeten Knoten. Im weiteren Verlauf Auftreten von zentral zerfallenden, roten Tumoren an den Oberarmen, ad nates, an den Oberschenkeln und am Stamm. Die schon bei der Aufnahme tastbaren Drüsen in der Axilla und im inguine vergrößern sich ständig. Der Blutbefund ergibt nur eine geringgradige Eosinophilie. Therapeutisch indifferente, lokale Salbenbehandlung, später Röntgenbestrahlung, dann Radiumtherapie mit weitgehender vorübergehender Besserung, ohne jedoch das Auftreten von neuen Knoten verhindern zu können. Im Januar 1918 kam der Patient von Tumoren übersät ad exitum.

Aus dem Obduktionsbefund soll nur die Schwellung der rechtsseitigen inguinalen und retroperitonealen Drüsen, die grauweiß verfärbt und zum Teil auch hämorrhagisch und bis Taubeneigröße erreichten, hervorgehoben werden. Gleiche, teilweise auch hämorrhagische Knoten im Myokard, im Bereiche des linken Ventrikels, ein hühnereigroßer Knoten, die ganze Wand durchsetzend, nahe der Herzkante. Eine walnußgroße Geschwulst im Septum ventriculorum. Flache Tumoren am Periost des Schädeldaches.

Die histologische Untersuchung, der teils schon intra vitam exstirpierten Hautknoten, dann aber auch des Leichenmateriales, ergibt das Auftreten eines Granulationsgewebes, das sich durch die Polymorphie seiner Zellen vor allem auszeichnet. Besonders soll betont werden, daß die Knoten in den inneren Organen, im wesentlichen wenigstens, das gleiche Bild wie die Hautknoten zeigen.

Fall 2. Die 45 jährige Frau wurde mit einer Geschwulst am rechten Oberschenkel aufgenommen, die teilweise zentral exulceriert war, und in deren Umgebung sich kleinere, zerstreute Knoten in der Haut fanden. Sehr bald trat mächtige Schwellung vor allem der Lymphdrüsen in der Inguinalgegend auf und unter fortschreitender Wucherung der Tumoren kam die Patientin ad exitum.

Bei der Obduktion fanden sich nun neben den Hautknoten auch im subcutanen Fettgewebe bis in die Oberschenkelmuskulatur reichende Geschwulstherde, ebensolche auch in den regionären inguinalen und

retroperitonealen Lymphdrüsen. Zahlreiche Infiltrationsknoten bestanden im Epikard, wiederum im Septum ventriculorum und in der Wand des rechten Vorhofes. Außerdem fand sich die gleiche Knotenbildung in der Niere und in der Schleimhaut des Magens.

Die histologische Untersuchung dieses Falles umfaßt teils kleinere Excisionen aus den Hautgeschwülsten, teils die Knoten aus den inneren Organen. In den letzteren sind es vor allem große Zellen mit außerordentlich vielgestaltigen Kernen, welche die makroskopisch erkennbaren Tumoren aufbauen. Dabei findet sich ein Eindringen dieser Zellformen in die Umgebung, sei es nun das Parenchym der Niere oder die Muskulatur des Herzens, so daß von einer malignen, infiltrativen Wucherung gesprochen werden muß. Allerdings sind gerade in den kleinen Biopsien der Haut diese Veränderungen viel weniger markant ausgeprägt, so daß wir intra vitam auch mit Rücksicht auf das klinische Bild die Diagnose Mycosis fungoides d'emblee stellten; auf Grund der Obduktion und der histologischen Untersuchung mußte aber diese unsere Meinung aufgegeben und dieser Fall 2 als großzelliges Rundzellensarkom angesprochen werden. Diese Rektifizierung unserer ersten Meinung veranlaßte auch eine Durchsicht der Literatur über die Mycosis fungoides d'emblee. Bei derselben ergab sich, daß auch bei vielen unter diesen Namen gehenden Fällen eine absolute Sicherheit in der Diagnose nicht besteht, und daß die Möglichkeit eines echten Blastoms für manche dieser Fälle zugegeben werden muß. Eine Revision der unter dem Namen Mycosis fungoides d'emblee gehenden Erkrankungen, insbesondere mit Rücksicht auf die Frage, ob ein granulomatöser Prozeß oder eine echte Geschwulst vorliegt, dürfte sich für die Zukunft als notwendig erweisen.

Während also der 2. Fall einen Beitrag für die blastomatösen Erkrankungen, unter dem klinischen Bilde einer Mycosis d'emblee verlaufend, liefert, stellt der 1. Fall eine granulomatöse Erkrankung vor und ist der Mycosis fungoides beizuzählen. Beide Erkrankungen zeigten ein Befallensein der inneren Organe in Form von Tumoren, die sich histologisch im Fall 1 als Granulome feststellen ließen, so daß daher einer jener seltenen Fälle von Mycosis fungoides mit Beteiligung der inneren Organe vorliegt. Im Falle 2 hingegen bestanden die Knoten in den inneren Organen aus echten Geschwülsten, so daß wir auf Grund der histologischen Untersuchung von einem großzelligen Rundzellensarkom der Haut mit Metastasen in den inneren Organen sprechen müssen.

40. Herr **Rille**-Leipzig: **a) Über Creeping-disease; b) Zur Klinik der Maul- und Klauenseuche beim Menschen**[1]).

[1]) Referate nicht geliefert.



Diskussion zu den Vorträgen Rille.

Herr **Appel**-Altona zeigt die Moulage eines von ihm vor 12 Jahren beobachteten Falles dieser seltenen Krankheit. Die Streifen hatten die rechte Wange befallen. In 14 Tagen war die Krankheit ohne Behandlung geheilt. Ein Parasit wurde nicht gefunden.

Herr **Hell**-Kiel erwähnt einen Fall von Creeping disease, der ihm im Jahre 1913 von Prof. Dohi - Tokio in dessen Klinik gezeigt wurde. Die Krankheit soll in Japan keineswegs so selten sein wie bei uns.

Ein zweites Mal konnte er die Krankheit im Jahre 1916 in Kiel bei einem jungen Mann beobachten, der die typische Linienbildung auf dem vorderen Rumpf aufwies. Der Erreger ließ sich nicht feststellen; Abheilung erfolgte in wenigen Tagen durch Jodtinktur.

Herr **Buschke**-Berlin. Ich habe einen solchen Fall bei einem Mann beobachtet, der angab, seit mehreren Monaten die Affektion zu haben. Da ihm eine Excision vorgeschlagen wurde, verlor ich ihn aus den Augen. Nach ca. 3 Monaten aber stellte er sich als geheilt vor. Sind solche schnellen Heilungen auch sonst beobachtet? Ich weise ferner auf die bei Pflanzen zahlreich beobachteten ähnlichen Affektionen der Blätter hin.

Herr **K. Herxheimer**-Frankfurt a. M. teilt kurz mit, daß in einem Falle von Creeping disease seiner Beobachtung die Erkrankung nicht, wie im Falle Buschkes, 3 Monate, sondern etwa 3 Wochen bis zur Heilung brauchte. Es wurden Jodtinktur und Eisumschläge appliziert.

Herr **Rocha-Lima**-Hamburg fragt, ob Rille die Larve gesehen hat.

Herr **Pinkus**-Berlin. Bei der Erkrankung an larva migrans frage er nach dem Beweis, daß die Larve gerade die des Gastrophilus equi sei. Es kann, ohne diesen Beweis, auch angenommen werden, daß es sich um eine andere Fliege handle. Die Tiere scheinen leicht zu extrahieren zu sein, nach der Art, wie man Krätzmilben extrahiert.

Herr **B. Lipschütz**-Wien. Wenn ich auch die Fälle von Rille nicht bezweifeln möchte, so muß ich doch sagen: es fehlt mir die wissenschaftliche Überzeugung des Vorkommens dieser Krankheit beim Menschen, solange nicht einwandfrei die Rückimpfung auf das Tier nachgewiesen wird. Alljährlich erscheinen wohl einige kasuistische Arbeiten über Maul- und Klauenseuche beim Menschen, jedoch ohne den Beweis dafür zu erbringen. Ich möchte daher Herrn Rille fragen, ob ihm derartige exakt durchgeführte Versuche bekannt sind.

Herr **Heuck**-München. Ohne die eben als sichere Fälle von Maul- und Klauenseuche dargestellten Fälle anzweifeln zu wollen, muß doch betont werden, daß sie zum mindesten überaus selten ist. Bei den großen Epidemien von Maul- und Klauenseuche in Oberbayern und im Allgäu hat Vortr. keine einwandfreien Fälle von Übertragung weder selbst noch durch Umfrage auch bei Pädiatern feststellen können. Dagegen sah er mehrmals Fälle von starken bullösen pemphigoiden Erythemen der Mundhöhle; 2 Fälle solcher Erkrankungen betrafen Frauen, bei denen die Erscheinungen periodisch „prämenstruell“ auftraten. Unter andern erschien auch periodisch stets ein männlicher Patient mit den gleichen Symptomen. Es kommen offenbar häufiger bullöse pemphigoide Erytheme der Mundschleimhaut vor, deren Ätiologie uns eben vielfach unbekannt bleibt.

Herr **Pinkus**-Berlin glaubt einen Fall gesehen zu haben, den er nicht anders bezeichnen kann als einen Fall von Maul- und Klauenseuche beim Menschen. Nach einmaligem Milchgenuß starke Stomatitis an Zahnfleisch, Zunge, beiden Lippen, fleckweise in Form von getrübten Blasen, deren Grund von dickem Fibrinbelag eingenommen war; Blasenbildung an Händen und besonders Fingern. Schwerer Krankheitszustand mit Fieber, Ablauf unter Chromsäureätzung und antifebriler Behandlung in etwa 2 Wochen.



41. Herren **Nathan** und **Sack**-Frankfurt a. M.: **Über entzündungserregende Wirkung von Extrakten aus normaler und pathologisch veränderter Haut beim Meerschweinchen.**

Eine Anzahl neuerer Untersuchungen, die sich insbesondere an die Namen von Bloch, Lewandowsky, Peter, E. Hoffmann knüpfen, hat ergeben, daß der Haut im Geschehen des Organismus weitgehende biologische Funktionen verschiedener Art zukommen. Hoffmann hat den gesamten Komplex dieser in verschiedenster Weise zur Geltung kommenden Funktionen in dem Begriff der „Esophylaxie", einer nach innen gerichteten Schutzfunktion der Haut, zusammengefaßt. Dabei wurde von Hoffmann auch die Frage einer inneren Sekretion der Haut einer erneuten Diskussion unterzogen. In eigenen Untersuchungen über das Verhalten des Blutbildes bei Hauterkrankungen konnte der eine von uns (Nathan) dann zeigen, daß es bei toxischen Dermatitiden in der Haut selbst zur Bildung eosinotaktisch wirkender Substanzen kommt, deren Entstehung wahrscheinlich mit einer quantitativ gesteigerten oder qualitativ abnormen Sekretion der Retezellen der Epidermis bzw. mit dem Auftreten bestimmter eosinotaktisch wirkender Abbauprodukte in der Haut in Beziehung zu bringen ist. Damit ergab sich als weitere, einer experimentellen Bearbeitung zugängige Problemstellung die weitergefaßte Frage einer Bildung von toxischen Produkten in der Haut unter bestimmten pathologischen Umständen, eine Frage, die für die Klärung gewisser Hautkrankheiten oder krankhafter Reaktionen und Zuständen der Haut von großer Bedeutung ist. Zwar ist der experimentelle Nachweis von toxischen Substanzen in der Haut verschiedenfach bearbeitet worden, doch scheint das Problem von prinzipiellen Voraussetzungen allgemeinbiologischer Art ausgehend auf breiter experimenteller Basis noch nicht in Angriff genommen worden zu sein. Einen ersten Beitrag aus dem größeren Fragenkomplex, mit dessen experimenteller Bearbeitung wir begonnen haben, stellen die Versuche dar, über die wir uns im folgenden zu berichten erlauben.

Maßgebend für unsere Untersuchungen mußten zunächst vor allem die experimentell-biologischen Arbeiten sein, die sich mit den sog. Organextraktgiften befaßten und als wesentlichstes Resultat ergeben haben, daß es unter bestimmten Umständen gelingt, aus den verschiedensten normalen Organen durch einfache Extraktion mit physiologischer NaCl-Lösung toxisch wirkende Extrakte zu gewinnen. Dabei geschah die Prüfung der Toxizität dieser Extrakte fast ausschließlich mittels intravenöser Injektion im Tierversuch.

Wir haben nun zunächst begonnen, das Verhalten von Extrakten aus normaler und pathologisch veränderter Haut im Tierversuch zu bearbeiten, wobei wir — und das scheint uns von dermatologischen Ge-

sichtspunkten aus prinzipiell wesentlich — die Prüfung der Toxizität der Hautextrakte mittels intracutaner Injektion bei Tieren der gleichen Art vornahmen.

Dabei verfuhren wir derart, daß wir von der rasierten Bauchhaut von Meerschweinchen 10—20 proz. Extrakte in physiologischer Kochsalzlösung mit $^1/_2$ proz. Karbolzusatz herstellten. Die Digestion geschah verschieden lang, im allgemeinen 24 Stunden im Eisschrank. Diese Extrakte aus normaler Meerschweinchenhaut wurden auf ihre Toxizität derart geprüft, daß wir sie Meerschweinchen in die 24 Stunden vorher rasierte Bauchhaut entweder intracutan oder subdermal in Menge von 0,1—0,2 ccm injizierten. Als Kontrollen wurden gleichzeitig Injektionen von steriler Karbolkochsalzlösung vorgenommen.

Dabei ergab sich, daß es bei streng intracutaner Injektion bei einem Teil der Versuche zur Entwicklung eines rundlichen, deutlich prominenten, palpatorisch ziemlich derben, oft, jedoch nicht immer, leicht geröteten Infiltrats kam, das sich ziemlich deutlich von der umgebenden Haut absetzte, nach etwa 48 Stunden seinen Höhepunkt erreichte und dann in weiteren 24 Stunden unter feiner, kleienförmiger, lokal begrenzter Schuppung, die oft noch mehrere Tage anhielt, wieder abklang. Dabei entwickelte sich gelegentlich an der abklingenden Papel eine leicht glänzende Oberfläche, die sich von der umgebenden Haut ziemlich deutlich differenzieren ließ. Gelegentlich kam es nicht zur Entwicklung eines klinisch nachweisbaren Infiltrats oder einer Papel, sondern es trat nach 24—48 Stunden an der Injektionsstelle lediglich eine feine, kleienförmige Abschuppung auf. An der Kontrollstelle mit Kochsalzlösung zeigten sich diese Veränderungen nicht.

Die verschiedenen geprüften Extrakte aus der normalen Meerschweinchenhaut waren in ihrer Einwirkung auf die normale Haut eines Meerschweinchens recht ungleichwertig, und die Intensität des erzielten Impfeffektes schwankte recht beträchtlich bei den verschiedenen Extrakten.

Jedenfalls ergibt sich aus diesen Versuchen, daß es oft, wenn auch nicht immer, gelingt, aus der normalen Haut beim Meerschweinchen Extrakte zu gewinnen, die an der normalen Haut bei intracutaner Injektion im Sinne einer Entzündungserregung wirken.

Damit war nun eine Basis geschaffen, um auch die Verhältnisse in entzündeter Haut einer experimentellen Untersuchung zu unterziehen. Als einfachsten Eingriff, eine Entzündung der Bauchhaut des Meerschweinchens hervorzurufen, benutzten wir die Bestrahlung der Haut mit der Quarzlampe. Dabei genügte eine Bestrahlung von 3—5 Minuten Dauer, um eine scharf umschriebene Entzündung der Haut mit Rötung, Infiltration und Schwellung zu erzielen.



Aus der derart entzündeten Haut wurden nun auf dem Höhepunkt der Entzündung, d. h. im allgemeinen 24 Stunden nach der Bestrahlung, in der vorher beschriebenen Weise Extrakte mit Karbolkochsalzlösung hergestellt. Gleichzeitig wurde aus einem gleichgroßen Stück des nicht bestrahlten und nicht entzündeten Teils der Bauchhaut ein Kontrollextrakt bereitet. Beide Extrakte, der aus der entzündeten sowie der aus der nichtentzündeten Haut, wurden nun auf ihre entzündungserregende Wirkung durch intracutane Injektionen an der Bauchhaut eines normalen Meerschweinchens geprüft. Dabei ergab sich, daß

1. die Extrakte aus der entzündeten Haut fast konstant zu Entzündungserscheinungen führten, während dies die Extrakte aus der normalen Haut nur zum Teil taten; und daß

2. die Extrakte aus der entzündeten Haut schneller und zu intensiveren Entzündungserscheinungen führten als die Extrakte aus der nichtentzündeten Haut. Diese stärkeren Entzündungserscheinungen dokumentierten sich außer der Bildung der entzündlichen Papel durch das Auftreten eines roten Hofes bzw. von strahlenförmig von der Papel ausgehenden roten Streifen und in stärkerer, lamellöser Abschuppung. Gerade das Auftreten dieser verstärkten Schuppung als Reaktion auf die Injektion von Extrakten aus entzündeter Haut scheint mir dermatologisch nicht ohne Interesse zu sein. Über die näheren histologischen Befunde werden wir an anderer Stelle berichten.

Die Versuche zeigen also, daß aus der entzündeten Haut konstanter und intensiver wirkende Extrakte gewonnen werden können als aus der normalen Haut des Meerschweinchens; es scheint also in der entzündeten Haut fast konstant zur Bildung von Entzündungsprodukten zu kommen, die extrahierbar sind, und die bei einem unvorbehandelten Tier im Sinne einer Entzündungserregung wirken, und die sich durch die größere Konstanz und Intensität ihrer Wirkung von den aus der normalen Haut extrahierbaren entzündungserregenden Substanzen deutlich unterscheiden.

Diese experimentellen Befunde sind nicht ohne Interesse für die Erkenntnis des Wesens biologischer und pathologischer Vorgänge bei verschiedenen kranhaften Zuständen der Haut. Verwiesen sei unter anderem nur auf die Bedeutung dieser Befunde für verschiedene Fragen aus der Pathologie des Ekzems und der Dermatitis sowie für die Theorie der Schuppung. Doch möchten wir uns an dieser Stelle mit der Mitteilung der Ergebnisse unserer bisherigen Untersuchungen, die in verschiedener Richtung fortgesetzt werden, bescheiden und auf eine eingehende theoretische Diskussion unserer Versuche verzichten. Nur auf eine sich aus unseren Untersuchungen ergebende Konsequenz sei noch kurz hingewiesen. Vor einiger Zeit erschienene Untersuchungen von Fellner haben ergeben, daß der Gewebssaft von Pirquetschen



Tuberkulinpapeln bei seinem Zusatz zu an sich unwirksamen Tuberkulinmengen eine Tuberkulinreaktion an der Haut hervorrufen, bei Zusatz zu wirksamen Tuberkulinmengen die Tuberkulinreaktion an der Haut verstärken kann. In der Papelsubstanz der Pirquetschen Reaktion sollen also, wie Fellner annimmt, die Hautreaktion verstärkende oder sogar auslösende Substanzen, sogenannte Prokutine, enthalten sein. Ob diese Substanzen allerdings, wie Fellner annimmt, spezifisch und von Ambozeptorcharakter sind, scheint uns noch nicht erwiesen. Vielmehr könnten sie auch identisch sein mit den von uns nachgewiesenen entzündungserregenden Substanzen, eine Frage, die aber noch weiterer experimenteller Klärung bedarf. Dabei müßte man natürlich annehmen, daß die extrahierbaren und bei ihrer Übertragung im Sinne einer Entzündungserregung wirkenden toxischen Funktionen der Haut sowohl bei spezifischen, durch Antigen-Antikörperreaktionen bedingten, als auch durch unspezifische Momente verursachten Hautentzündungen (Lichtentzündung) entstehen könnten, oder mit anderen Worten, daß die bei den verschiedenartigen Entzündungen der Haut entstehenden übertragbaren entzündungserregenden Substanzen an sich einer Spezifität entbehren, also im Sinne der Immunitätslehre unspezifischer Natur sind; daß aber der Mechanismus, der bei entzündlichen Prozessen in der Haut zu ihrer Entstehung führt, sowohl bei einer spezifischen Reaktion der Haut (Antigen-Antikörperreaktion) als auch bei unspezifischer Reaktion der Haut (Lichtentzündung) gegeben sein dürfte. Experimentelle Untersuchungen darüber sind im Gange.

Diskussion.

Herren **Bloch**-Zürich, **Meirowsky**-Köln, **Lewandowsky** † - Basel.

Herr **Buschke**-Berlin. Bezüglich der Frage der Entstehung des Herpes und ähnlicher Affektionen, die auf invisible Kontagien zurückgeführt werden, möchte ich darauf hinweisen, da es scheinbar auch nichtorganisierte Stoffe gibt, die Infektionskrankheiten vermitteln können. Solche werden von Erwin Baer für die Weißflockenkrankheit der Pflanze angenommen, bei der nur Pfropfung die Übertragung der Krankheit vermittelt, während sie durch den Samen nicht übertragen wird. Vielleicht gehört auch die Mosaikkrankheit des Tabaks hierher.

Herr **Lipschütz**-Wien. Meine Ausführungen beziehen sich nur auf die Bemerkungen Blaschkos, und da möchte ich anführen, daß vor wenigen Tagen in der Gesellschaft der Ärzte in Wien Mitteilung über Filtrierbarkeit des Impfmateriales des Herpes febrilis von Luger und Lauda berichtet worden ist. Nach allen unseren Kenntnissen über das Wesen filtrierbarer Stoffe, die im Tierexperiment charakteristische klinische Affekte erzeugen und in Passagen immer dasselbe Bild auftreten lassen, dürfte es sich hier mit größter Wahrscheinlichkeit um belebte Infektionserreger handeln und nicht etwa um Toxine u. dgl. Auch die Experimente Beijerinks über die Tabakmosaikkrankheit dürfen nicht im Sinne eines Virus animatum fluidum gedeutet werden und noch weniger im Sinne eines vielleicht fermentartigen Stoffes, was ich mit Rücksicht auf die Bemerkung Buschkes über die Pflanzenversuche (Baers) anführen will. Meines Erachtens dürfen die Versuchsergebnisse Nathans mit meinen Untersuchungsergebnissen über die Krankheiten der Herpesgruppe nicht in Parallele gezogen werden,





Herr **Nathan**-Frankfurt a. M.: **Schlußwort.**

Die lebhafte Diskussion, die sich im Anschluß an die von mir mitgeteilten Versuche entsponnen hat, zeigt, welch großem Interesse heute der Versuch einer experimentell-biologischen Analyse von krankhaften Vorgängen und Zuständen der Haut begegnet. Dabei muß man — und damit stimme ich Herrn Professor Bloch völlig bei — in der Verwertung derartiger Untersuchungsresultate, wie ich sie vorgetragen habe, sehr kritisch sein und sich vor zu schnellen Verallgemeinerungen hüten. Die mitgeteilten Untersuchungen stellten ja auch nur den ersten prinzipiellen Versuch dar, auf neuartige Weise in den biologischen Mechanismus von sich in der Haut abspielenden Prozessen einzudringen, und werden nach verschiedenen Richtungen (Extraktion mit verschiedenen Extraktionsmitteln usw.) hin fortgesetzt. So waren auch von uns, um eine von einem der Herren Diskussionsredner gestellte Frage gleich zu erledigen, auch Versuche über den Entzündungsablauf beim aleucocytären Tier geplant, konnten aber noch nicht zur Ausführung kommen. Herrn Professor Meirowsky danke ich für den Hinweis auf seine interessanten Versuche; doch gehen sie wohl von anderen Gesichtspunkten aus als meine Versuche, wenn auch daran zu denken ist, daß die wirksame Komponente der Extrakte in den Meirowskyschen Versuchen und die entzündungserregende Komponente meiner Versuche in naher Beziehung zueinander stehen könnten. Dem Einwand gegenüber, daß die Einwirkung der Kochsalzlösung bzw. des Karbolzusatzes nicht genügend berücksichtigt worden sei, weise ich darauf hin, daß wir selbstverständlich bei jeder Extraktinjektion gleichzeitig Kontrollinjektionen mit Kochsalzlösung bzw. Karbolkochsalzlösung mitgeführt haben. Aus diesen Kontrollen ergab sich, daß es bei den entzündlichen Reaktionen nach der Extraktinjektion sich nicht um traumatische Reaktionen gehandelt hat. Ebenso wurde natürlich die Sterilität der Extrakte bakteriologisch geprüft. Waren die Extrakte nicht steril, sondern bakteriell verunreinigt, so war übrigens das klinische Bild der Impfstelle ein ganz anderes; es kam rasch zur Bildung einer Pustel, die von der langsam verlaufenden Infiltration und Schuppung ja mit Leichtigkeit zu unterscheiden war. Was die Bemerkungen von Herrn Professor Lewandowsky betrifft, so scheint mir aus seinen Worten keine tatsächliche Meinungsverschiedenheit mit der von mir vorgetragenen Anschauung hervorzugehen. Ich wollte lediglich zunächst rein theoretisch betonen, daß ganz verschiedene Mechanismen, die an der Haut zu entzündlichen Reaktionen führen, in ihrem Verlauf zum Auftreten von gleichartig wirkenden entzündlichen Produkten in der Haut Anlaß geben könnten, wie wir sie mit der intracutanen Injektion nachgewiesen haben, daß diese Produkte aber an sich nicht charakterisiert sind durch den Modus ihrer Entstehungsweise. Ich möchte das kurz an einem Beispiel aus der Ana-

phylaxielehre erläutern. Bei der Anaphylaxie sehen wir, daß die zum anaphylaktischen Schock führende Noxe einmal bei den verschiedensten spezifischen Antigen-Antikörperreaktionen als klinisch gleichartig wirkendes Produkt entstehen kann, daß aber andererseits diese gleiche Noxe auch ohne Intervention eines Antikörpers, also unspezifisch, durch die verschiedensten Einflüsse (Bakterien, Stärke, Inulin usw.) im Serum sich bilden kann. Ich glaube, mit dem Hinweis auf dieses Beispiel die von mir vorgetragene Auffassung genügend erläutert zu haben, so daß zwischen Herrn Professor Lewandowsky und mir in diesen Fragen wohl keine prinzipielle Meinungsverschiedenheit mehr bestehen dürfte. Was endlich die Bemerkung von Herrn Professor Buschke betrifft, so hat Herr Lipschütz ja selbst schon darauf geantwortet. Ich möchte aber nochmals betonen, daß die Lipschützschen Untersuchungen zur Ätiologie der Herpesgruppe mit meinen Arbeiten in keiner Beziehung stehen. Denn in den Lipschützschen Versuchen handelt es sich prinzipiell um die experimentelle Erzeugung einer klinisch definierten und charakteristischen Hauterkrankung, in meinen Untersuchungen um die Erzeugung einer uncharakteristischen Infiltration und Entzündung.

---

42. Herr **Krebs**-Leipzig: **„Staphar“, eine Maststaphylokokkeneinheitsvaccine nach Prof. Strubell.**

Nach kurzen einleitenden Worten über die Deycke-Muchsche Theorie der Partialantigene bei der Aufschließung des Tuberkelbacillus und deren sinngemäße Anwendung Strubells bei der Aufschließung der Staphylokokken und einer erklärenden Erläuterung des Vorganges zur Gewinnung der Maststaphylokokkeneinheitsvaccine, des Staphars, geht Redner dazu über seine Erfahrungen mit den therapeutischen Erfolgen, die sich auf einen Zeitraum von $1^1/_2$ Jahren erstrecken, mitzuteilen. Er hat in diesem Zeitraum annähernd 150 Patienten mit allen Formen von Staphylomykosen: Furunkeln, Karbunkeln, tiefen Trichophytien, Tonsillarabscessen, Achsel- und Leistendrüsenvereiterungen, Panaritien usw. behandelt und hat geradezu zauberhafte therapeutische Erfolge erzielt, Erfolge, die andere Behandlungsmaßnahmen, besonders auch mit den nicht aufgeschlossenen Vaccinen (Opsonogen, Staphylogen usw.) weit in den Schatten stellen. Die oft unerträglichen Schmerzen bei größeren Furunkeln und Karbunkeln lassen bereits einige Stunden nach der ersten Injektion nach und sind nach der zweiten fast verschwunden. Eben beginnende Furunkel pp. kommen überhaupt nicht zur Einschmelzung, solche mit einem bereits vorhandenen Einschmelzungskern sind meist nach 2, spätestens nach 3 mal 24 Stunden völlig erweicht.



Besondere Erwähnung verdient die günstige Beeinflussung venerischer Bubonen, die nicht in allen, aber in den meisten Fällen geglückt ist. Redner hat nach Strubell als erster über Staphar in Nr. 18 der Dtsch. med. Wochenschr. 1920 publiziert, weitere Veröffentlichungen stammen von Galewsky, Dermatol. Wochenschr., von Dienemann-Dresden, Therap. d. Gegenw. 1921 und Rosenberger, Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Redner würde es für einen Segen für die leidende Menschheit halten, wenn Staphar möglichst bald Gemeingut aller Ärzte würde.

Staphar wird hergestellt von der Deutschen Celloloidfabrik in Eilenburg.

Diskussion.

Herr **Balog**-Budapest stellt die Frage, ob Staphar auch bei Staphylokokkeninfektion des Genitaltraktus angewendet wurde?

Herr **Galewsky**-Dresden empfiehlt ebenfalls Staphar auf Grund seiner früheren Publikation und auf Grund weiterer Erfahrungen (ca. 200 Fälle) als eine hochwertige Staphylokokkenvaccine, wenn er auch nicht ganz so optimistisch urteilt wie der Vortragende. Es werden doch ab und zu Fälle vorkommen, bei denen der Chirurg in seine Rechte treten muß. Bei Kindern empfiehlt er schwache Dosen.

Für die aus Staphylo- und Streptokokken bestehenden hartnäckigen Pyodermien hat Galewsky in der letzten Zeit eine aus Strepto- und Staphylokokken bestehende Mischvaccine (S. S.-Werk) mit Erfolg angewendet.

Herr **Rosenberger**-Hamburg. Rosenberger kann die Erfahrungen von Krebs bestätigen; Schädigungen sind nie vorgekommen, auch bei Kindern nicht, in (hoher Dosierung.) Sekundäre Eiterungen bei Ekzemen können rasch beseitigt werden, und die eigentliche Ekzemtherapie kann eher wie sonst beginnen. Versager nur ganz vereinzelt.

43. Herr **Brock**-Kiel: Über Zusammenhang von Dermatosen und innerer Sekretion.

Vor Jahren wurden in der Kieler Klinik bei Psoriasisbestrahlung mit Röntgen folgende Beobachtungen gemacht:

Bei Oberflächenbestrahlungen mit einer Drittel H. E. D. trat bei Kindern kurz nach der Applikation gelegentlich dann eine Verschlimmerung ein, wenn die oberen Brust- und Halspartien im Bestrahlungsbereich gelegen waren, während bei Erwachsenen unter denselben Bedingungen öfter eine auffallend rasche Heilung festgestellt werden konnte. Auf Grund dieser Erfahrung war es vielleicht berechtigt anzunehmen, daß drüsige Organe radiologisch mitbeeinflußt waren, die in irgendeinem Zusammenhang mit der Schuppenflechte standen. Da nun mit derselben Dosis bei Jugendlichen häufig eine Verschlimmerung, bei Erwachsenen dagegen eine rasche Besserung erzielt wurde, so war die Vermutung naheliegend, daß Funktionsänderungen in einem Organ vor sich ge-



gangen sein könnten, das in den verschiedenen Lebensabschnitten Unterschiede aufwies bezüglich seiner Form, Größe und seiner physiologischen Tätigkeit. Daß mehrere innersekretorische Organe dabei im Spiele sein konnten, war vorläufig keineswegs ausgeschlossen.

1. Es mußte also eine genaue Prüfung der in Betracht kommenden einzelnen endokrinen Drüsen vorgenommen werden, um eine Klärung der Beobachtungen zu schaffen.

Als Träger der teils heilbringenden, teils verschlimmernden Faktoren konnten folgende Gewebsarten angesprochen werden:

Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Thymus, die Haut in ihrer Eigenschaft als innersekretorisches Organ und das Knochenmark.

Bald aber erwies sich dieser Untersuchungsplan allein als unzureichend; denn in der Erforschung der quantitativen Strahlenmenge war uns gleichzeitig eine zweite Aufgabe erwachsen, deren Lösung uns vor schwierige Probleme stellte. Tatsächlich wurden auch anfänglich völlig falsche Schlüsse aus dem Untersuchungsmaterial gezogen; denn statt der kleinen schwachgefilterten Oberflächendosen, wie sie bei Totalbestrahlungen nötig sind, wurden bei den weiteren Versuchen hochgefilterte Strahlung und große Dosen verwandt in der Befangenheit, daß es sich doch um einen Drüseneffekt in der Tiefe handeln müßte.

Erst eine jahrelange Beobachtung schien uns der Frage der wirksamen Dosis und des zu bestrahlenden Organes näher zu bringen. Mit großer Wahrscheinlichkeit glauben wir heute folgende Organe als unbeteiligt an dem Verlauf der Dermatose ausschließen zu können: Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Knochenmark und die endokrine Funktion größerer Hautpartien, während die Frage der Dosengröße als noch nicht sicher gelöst gelten muß.

Eines aber steht heute fest, daß

a) die Thymusfunktion von ausschlaggebender Bedeutung ist, daß weiterhin

b) Reizdosen das wirksame Prinzip darstellen müssen, daß

c) minimale Mengen Röntgenlicht die Heilung ausmachen können.

In der ersten Veröffentlichung — Strahlentherapie Bd. XI. 1920 — wurde an Hand einer ausgiebigen Literatur nachgewiesen, daß Beziehungen zwischen Haut und der genannten Drüse hinreichend bekannt und experimentell erwiesen sind. Klinische Erfahrungen ergaben, daß die Hypofunktion die Widerstandsfähigkeit der Haut gegenüber irgendwelchen Reizen, z. B. Infektionen, herabsetzt; anatomisch und physiologisch aber wurde erwiesen, daß die Thymus bis ins hohe Alter hinein sich in Resten erhält und als funktionierendes Organ sich kundgibt.

Diese Literaturberichte genügten aber noch nicht, um eine erfolgreiche Behandlung zu erzielen; denn erst das Studium der topogra-



phischen Anatomie der Drüse sicherte gewisse Erfolge. Das Organ liegt nämlich im oberen Teil des Mediastinum anticum, dicht hinter dem Manubrium und Corpus sterni, die seitliche Begrenzung ist die Pleura mediastinalis oder besser der Verlauf der Arteria mammaria interna, die oberen zungenförmigen Fortsätze reichen bis zum unteren Rand des Kehlkopfes.

Diese Topographie aber ist das erste wichtige Moment jedes strahlentherapeutischen Effektes. Die Öffnungsbreite des Lichtkegels muß vornehmlich diese Gewebspartien treffen, die bis zum Ringknorpel reichen können und die Rückseite der Sternoclaviculargelenke bedecken. Die teils negativen Berichte aus einigen führenden Kliniken sind z. T. auf ein anderes Einfallsfeld zurückzuführen neben den grundverschiedenen Tiefendosen, die sich aus den verschiedenartigsten Apparaturen ergeben können. Denn die gleiche Oberflächendosis — und eine solche wird ja allein gemessen — gewährt keineswegs denselben Tiefeneffekt, der abhängig ist von der Entfernung und dem Röhrenbetrieb! usw. Ich erinnere an ein Wort Holzknechts, der sagt: „Nichts ist schwieriger, als ein technisches Rezept nachzuahmen."

Mit diesem obengenannten Einfallsfeld — Einstellungsachse: unterer Rand der Fossa jugularis — konnten wir bei 22 Psoriatikern, wie schon berichtet wurde, im Verlauf von 2—10 Wochen günstige Änderungen des Krankheitsbildes feststellen. Die geeignetste Form schien die akute Aussaat des Rumpfes zu sein, die oft schon nach 14 Tagen geheilt war; rasch schien in einigen Fällen diese endokrine Funktionsänderung abgelaufen, und schon nach 14 Tagen sah man an den Rändern der postpsoriatischen Pigmentationen eine neue Aussaat aufschießen, die mit derselben Methode vor 2 Monaten nicht weiter behandelt werden konnte; denn sie hätte eine Drüsenlähmung gesetzt und den Zustand verschlimmert, was unsere ersten Erfahrungen lehrten. Eigenartig war oft, daß die Wirksamkeit im Gebiet des Deltoideusansatzes am Oberarm zonenförmig aufhörte, wie wir überhaupt feststellen mußten, daß inveterierte Plaques der Extremitäten teilweise dieser Therapie trotzten. Ganz alte, monatelang bestehende vereinzelte Platten des Rumpfes waren nur selten mit dieser Methode zu entfernen und bedürfen der lokalen Behandlung.

2. Am schwierigsten war die Beurteilung der Dosierung. Während wir in früheren Veröffentlichungen die Dosen für Erwachsene mit halben, für Kinder mit ein Viertel bis ein Drittel Epilationsdosen harter Strahlen festsetzten, müssen wir nach neueren Erfahrungen diese Dosierung verbessern. Auch sie scheint oft schon zu hoch gegriffen.

Eine neue Gruppe von Psoriasisfällen — 15 an der Zahl — lehrt nämlich, daß geringere Lichtquantitäten und vor allem eine geringere Filterung bessere Resultate zeitigen können als die als früher bekannt



gegebenen. Wir haben mit der alten Dosierung in den letzten 8 Monaten ebenfalls häufiger Verschlimmerungen infolge Drüsenlähmung gesehen, so daß wir zu den Ausgangserfahrungen zurückkehrten und mit ein Viertel bis ein Drittel Epilationsdosen teils ohne oder mit dünneren Filtern arbeiten. In über 66% sind gute Resultate zu verzeichnen, die uns in der Annahme bestärken, daß es sich um eine Hypofunktion handeln dürfte. Die ehemalige Beweisführung, daß sämtliche thymushyperplastische Zustände und Psoriasis sich gegenteilig ausschließen, besteht also nach diesen neuen Erfahrungen noch völlig zu Recht.

Vom Gesichtspunkt der schon früher aufgeworfenen Dispositionsfrage einerseits und der gleichzeitig parasitären Ursache der Psoriasis haben wir bei einigen Fällen die Thymus bestrahlt und die Herde mit Schwefelzinktrockenpinselungen behandelt, und teils mit recht gutem Erfolg. Von Schwefelsalben und Ölen sahen wir ab, da der Eindruck vorhanden war, daß die Substanzen Reize auf die Parakeratosenbildung ausübten. Als abgeschlossen aber kann ich diese Versuche nicht erachten.

3. Nach meinen Beweisführungen war es nun logischerweise selbstverständlich, mit Thymuspräparaten zu experimentieren.

Die Präparate waren leider im Handel bis 1921 nicht zu haben und werden erst neuerdings wieder hergestellt; so bringen die Chemischen Werke Grenzach i. B. ein eiweißfreies Kalbsdrüsenpräparat — Thymoglandol — heraus, mit dem unsere Versuche noch nicht abgeschlossen sind. Hat uns die Strahlenwirkung nicht irregeführt, so mußte der Schlußstein unserer Beweisführung mit solchen Präparaten gesetzt werden können. Und — er scheint erbracht! Soeben erscheint ein Referat einer in einer Tschechischen Fachzeitschrift erschienenen Arbeit Sambergers, welches lautet: „In praktischer Verwertung seiner Untersuchungen über das Wesen der Psoriasis behandelte Autor einige Psoriatiker mit Thymusextraktinjektionen mit auffallend gutem Erfolg und trifft sich auf diesem Wege mit Brock, der therapeutisch die Thymus bestrahlt. Während Brock die parakeratotische Diathese lediglich als Thymushypofunktion auffaßt, betrachtet Autor diese bloß als eine von mehreren ursächlichen Komponenten.“ Ich möchte dazu bemerken, daß mit der Auffassung der Hypofunktion keineswegs ausgedrückt ist, daß es sich nur um eine direkte Wirkung einer Drüse auf die Bildung der Parakeratose handelt; im Gegenteil, bei der Kenntnis der Korrelaotin endokriner Drüsen untereinander, ist die indirekte Wirkung des Ausfalles einer Drüse auf den Gesamtorganismus damit gleichzeitig genügend ausgedrückt. Die auf den ersten Blick vielleicht zu kunstvoll aufgeführte Beweisführung scheint also geglückt!

4. Wie steht's aber mit Drüsenbestrahlung bei anderen Hautleiden!



Wir haben versucht weitere Erfahrungen zu sammeln und geben das Einwandfreieste wieder.

Eine Disposition scheint auch anderweitig eine Rolle zu spielen. So sind juvenile Warzen, die noch nicht lange bestanden, nach Thymusbestrahlung in 8 Tagen verschwunden und bestanden bloß noch als Flecken angedeutet, um nach 2 Wochen wieder aufzuschießen. Bei weiteren 6 Fällen verlief die Heilung langsamer, aber sie ging meist in 2—3 Monaten vor sich. Die Dosis war 4 mal 1 mm Al.-Filt., einmal 8 mal 3 mm Al.-Filt.

Die natürliche Frage war, welche Dermatosen gehören noch zu der Gruppe der Dispositionskrankheiten? Ein ausgedehnter Lichen ruber planus und verrucosus, der wie ein Gürtel vom Schambein bis zur Brustwarze sich ausdehnte, verschwand auf 2 x ohne Filter bei einem 11 jährigen Mädchen im Verlauf von 46 Tagen, um dann ein schwaches Rezidiv zu zeigen, das auf Nachbestrahlung mit derselben Dosis in 40 Tagen wieder verschwand bis auf ganz vereinzelte spitze Hornkegelchen. — Bei einem 31 jährigen Mann mit Lichen verrucosus des Unterschenkels fielen zwar die Hyperkeratosen ab, aber der Prozeß heilte nicht ganz ab.

Ein Fall von leichter Ichthyosis war nach 2 Monaten fast erscheinungsfrei, eine Ichthyosis hystrix nach 14 Tagen erheblich im Gesicht und Unterarmen gebessert. Hiermit seien die Beobachtungen über Thymus abgeschlossen.

Was andere endokrine Drüsen anbetrifft, so sind die Versuche zur Veröffentlichung noch nicht reif. Es erscheint wahrscheinlich, daß auch beim Epitheliom ein begünstigender Einfluß durch Reizbestrahlung sämtlicher innersekretorischer Drüsen auf den Verlauf auszuüben ist. Dies dürfte nach den Arbeiten Teilhabers und Manfred Fraenkels, die durch Injektionen eine allgemeine Zellaktivierung beim Ca. anstreben, nicht mehr absonderlich erscheinen. Meines Erachtens sind die Ausführungen hinreichend, um die nahen Beziehungen der Thymus zum Epithel zu erweisen. Eine absolut exakte Dosierung herauszugeben, ist bei der variablen Tiefe und Ausdehnung des Organs und bei dem Mangel von Methoden, die absorbierten Strahlenmengen in verschiedenen Gewebstiefen sicher zu messen, eine Unmöglichkeit, zumal das Lebensalter noch dabei eine Rolle spielt. Doch werden weitere experimentelle Untersuchungen mit kleineren Dosen sicher auf den richtigen Weg einer erfolgreichen Behandlung in jedem einzelnen Falle führen.

Jedenfalls haben wir mit diesen experimentellen Erfahrungen einen neuen gangbaren Weg der Therapie beschritten.

Die Thymusbestrahlung und die Thymusorganinjektionen sind bei Dermatosen, denen eine konstitutionelle Disposition zugrunde zu liegen scheint, zum mindesten in vielen Fällen ein unterstützender Heilfaktor.



Diskussion.

Herr **L. Pulvermacher**-Berlin. Herr Brock sprach von günstiger Beeinflussung para- und hyperkeratotischer Hautveränderungen (Psoriasis vulgaris, Lichen ruber, planus, Verrucae vulgares) durch funktionsanregende Röntgenbestrahlung der Thymus. Eine unmittelbare Wirkung auf die Hornbildung anzunehmen, erscheint in jedem Falle schwierig, und es könnte wohl nur, wenn die beeinflußte Thymus das Agens der Wirkung ist, eine Terrainumstimmung in der Haut durch Stoffwechselbeeinflussung stattgefunden haben. Wir kennen die besondere Bedeutung der überfunktionierenden Thymus für die Haut beim Status thymico-lymphaticus, der meist als pluriglandulär bedingt angesehen wird; wir kennen die Beeinflussung des Vasomotorensystems und des Blutbildes sowie der Gewebsflüssigkeit durch die Thymus. Es steht dem Befunde, welchen auch Herr Brock anführte, daß thymektomierte Tiere zu Pyodermien neigen, beim Menschen die Beobachtung gegenüber, daß auch in der Zeit der Thymusvollfunktion häufig Pyodermatosen beobachtet werden (frühes Kindesalter), wobei die Reinlichkeitsfrage nicht allein das Entscheidende sein kann, und es ist zu bedenken: daß die von Herrn Brock behandelten Dermatosen möglicherweise infektiöser Natur sind, wie dies für die Verrucae festgestellt ist, so daß auch damit bei einer Wirkung von der Thymus aus Terrainbeeinflussung nur möglich wäre.

Harr **Gans**-Heidelberg. Abderhalden ist nicht verwertbar für Nachweis an spez. Abbauprodukten. In Heidelberg wurden 60 Fälle behandelt; in einigen deutliche Besserung, ein Fall seit $^1/_2$ Jahr beobachtet und rezidivfrei. Erfolg nur bei Jugendlichen. Vielleicht diese Tatsache von Bedeutung.

Herr **Menzen**-Köln. Unter dem Eindruck der Arbeit von Brock habe ich in der ersten Zeit sämtliche in Behandlung stehenden Psoriasisfälle, ca. 50 Fälle mit der Thymusdrüsenbestrahlung behandelt, mit $^1/_3$ Epilationsdosis $1^1/_2$ mm Aluminiumfilter. Ich habe einzelne glänzende Erfolge gehabt, speziell bei Psoriasis des Kopfes; bei einem Geistlichen sowohl wie bei einem Doppelfall, Vater und Sohn, konnte ich nach verhältnismäßig kurzer Zeit völliges Verschwinden der Erscheinungen beobachten, so daß ich die Methode besonders bei Verbreitung über den ganzen Körper nur warm empfehlen kann.

Herr **Linser**-Tübingen berichtet über ein paar durch Thymusbestrahlung sehr günstig beeinflußte Psoriasisfälle aus der Tübinger Klinik. Die übergroße Mehrzahl der Fälle ist allerdings nicht oder eher gegenteilig beeinflußt worden.

Herr **Werther**-Dresden sah bei 10 Fällen verschiedenen Alters, die nach Brock bestrahlt wurden, keine Besserung und keine Verschlechterung.

Herr **Müller**-Wiesbaden. Bei Behandlung von ca. 20 Psoriasisfällen kann ich nur die Resultate bestätigen. 2 Verschlimmerungen bei Kindern von 5—6 Jahren. Bis jetzt konnte ich Besserungen, nur durch Thymusextrakte (hergestellt von Kalle & Co.) keine Erfolge erreichen, während eine Kombination von Injektions- und Röntgentherapie besser zu wirken scheint.

Herr **Bering**-Essen. Günstige Beeinflussung bei einzelnen Psoriasisfällen, auch zahlreiche Versager; Heilung bei einem Lichen, Besserung bei einem zweiten, keine Wirkung bei einem dritten.

Schwierig wird die Feststellung einer Thymus-Röntgendosis bei den einzelnen Krankheitsbildern und den verschiedenen Lebensaltern.

Herr **Galewsky**-Dresden. Galewsky hat 12 Fälle bestrahlt, davon einen mit Erfolg (bisher 3 Monate lang), 11 ohne Erfolg, für die oberflächlichen Fälle empfiehlt er angelegentlichst das Doramad.



Herr **Eisel**-Mainz (früher Rostock). An der Frieboesschen Hautklinik in Rostock wurden an 30 Sklerodermiefällen in über 50% der Fälle ein Abbau der Thyreoidea, Thymus, Hypophyse und Nebenniere mittels des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens nachgewiesen. Gleichzeitiger Abbau von Thyreoidea, Thymus und Nebenniere war in der Mehrzahl.

Herr **Hauck**-Erlangen. In der Erlanger Klinik wurden genau nach der Vorschrift von Brock die Thymus mit Röntgen-Reizdosen bestrahlt, jedoch konnte bei 12 Fällen von Psoriasis keinerlei Beeinflussung des Leidens festgestellt werden. Es trat danach weder Besserung noch Verschlimmerung auf, nur in einem Falle wurden neue Schübe im Gesicht beobachtet. Wahrscheinlich handelt es sich bei der Psoriasis nicht nur um eine innersekretorische Beeinflussung der Haut von seiten einer einzigen Drüse, sondern um pluriglanduläre Einflüsse. Bei eigenen Untersuchungen mit dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren wurden die verschiedensten Drüsen abgebaut, regelmäßig Pankreas und Nebenniere, sehr häufig auch Schilddrüse. Daß die Schilddrüse bei der Psoriasis nicht ganz außer acht gelassen werden darf, geht schon daraus hervor, daß in früheren Jahren Schilddrüsenextrakt häufig mit gutem therapeutischen Erfolg bei der Schuppenflechte gegeben wurde. Auch bei der Röntgenbestrahlungsmethode der Thymus, wie sie Herr Brock angegeben hat, ist eine teilweise Mitbestrahlung der Schilddrüse anzunehmen.

Herr **Braun**-Rostock. Einige an der Rostocker Universitätsklinik mit Röntgenbestrahlung der Thymus (nach Brock) behandelte Fälle von Psoriasis wurden weder günstig noch ungünstig beeinflußt.

Die Frage, ob es sich bei der Psoriasis wirklich um eine Hypofunktion der Thymus handelt, kann nach Brauns Meinung am besten experimentell gelöst werden, indem man an Tieren versucht, die werdende Thymusdrüse in der Entwicklung zu stören oder das ausgewachsene Organ zu schädigen und zu beobachten, ob sich Hautveränderungen im Sinne der Psoriasis einstellen. Derartige Versuche werden von Braun seit längerer Zeit gemeinsam mit Eggers (Chirurg. Klinik Rostock) gemacht, jedoch bislang noch ohne sichtbares Ergebnis.

Braun erinnert daran, daß Klose und Vogt in ihrer großen Arbeit über Thymusexstirpation eine Beobachtung französischer Autoren mitteilen, die nach Thymusexstirpation „un état psoriasique“ an der Tierhaut gesehen haben.

---

44. Herr Gennerich-Kiel: Stand der Lupus-erythematodes-Frage.

Der Stand der Lupus-erythematodes-Frage dürfte Ihnen aus dem letzten Referat Jadassohns über die Tuberkulide im Jahre 1912 wohl in guter Erinnerung sein. Trotz der gelegentlichen Bacillenbefunde und trotz vereinzelter positiver Übertragungsversuche glaubte J. damals auf seinem seitherigen Standpunkte, den er bereits in seiner Monographie des Lupus erythematodes eingenommen hatte, beharren und besonders hinsichtlich der tuberkulösen Ätiologie auf ein Ignoramus erkennen zu sollen.

Da ich ferner auf Klinik, Histologie und die bisherigen ätiologischen Forschungen beim Lupus erythematodes in einer demnächst im Archiv für Dermatologie und Syphilis erscheinenden Arbeit näher eingegangen



bin, so möchte ich mich heute lediglich darauf beschränken, Ihnen über neuere ätiologische Ansichten zu berichten, die sich bei der Aufarbeitung eines hier beobachteten Falles von Lupus erythematodes discoides + acutus ergeben haben.

Der Fall war kurz folgender:

Es handelte sich um einen 31 jährigen Seeoffizier, der infolge eines sehr anstrengenden Dienstes und unter ungünstigen Ernährungsverhältnissen in einen schlechten Allgemeinzustand geraten war. Familienanamnese o. B. Er selbst nie wesentlich krank. Besonders keine Drüsenerkrankung.

Im Sommer 1914 hatte er einen roten Fleck an der rechten Schläfe, der ohne ärztliche Behandlung wieder verschwand. Im Mai 1918 entwickelte sich an der rechten Wange ohne Störung des Allgemeinbefindens ein roter Fleck, der sich mit Schuppen bedeckte und trotz Chrysarobinbehandlung allmählich zunahm. Anfang Dezember 1918 stellte sich in der Umgebung dieses Herdes eine stärkere Rötung ein; gleichzeitig machte sich auf der linken Wange an symmetrischer Stelle die gleiche Veränderung bemerkbar. Wegen leichter Frostschauer glaubte Patient sich erkältet zu haben, weshalb er längere Zeit zu Hause Schwitzprozeduren vornahm. Da sich keine Besserung einstellte, das Hautleiden sich schnell ausdehnte, gelangte Patient am 13. I. 1919 hier zur Aufnahme.

Bei seinem Zugehen fand sich bereits ein ausgesprochenes Erysipelas perstans faciei, Rötung der Mundschleimhaut, mehr oder weniger starkes Nässen und Borkenbildung an der Primärläsion und an den Ohren, linsen- bis markstückgroße erythematöse Flecke hinter den Ohren, am Halse und auf der Brust. Die Hände waren frei, zeigten aber starken Morbus Raynaud. Es bestand leichte Halsdrüsenschwellung beiderseits, im Urin zahlreiche Zylinder, rote Blutkörperchen und ein halb pro Mille Albumen. Das Blutbild zeigte 4 Tage nach der Aufnahme eine deutliche Verminderung der weißen Blutzellen, das Verhältnis der Lymphocyten zu den Leukocyten verhielt sich wie 65:35. Im weiteren Verlaufe kam es nach verschiedenen therapeutischen Eingriffen zu starker Leukocytose. Die Pirquetreaktion war negativ, die S. R. ++++.

Zunächst stellte sich trotz völlig indifferenter Behandlung nach leichten Fiebersteigerungen und unter Zunahme des Krankheitsbildes besonders an der Mundschleimhaut am 10. Krankheitstage eine hohe Febris continua ein, so daß wir uns zu einer eingreifenderen Behandlung entschlossen. Trotz Drüsenexcision auf der rechten Halsseite und trotz Tiefenbestrahlung auf der linken Halsseite und Kochsalzinfusion nach reichlichem Aderlaß verschlimmerte sich das Krankheitsbild zusehends. Das entnommene Blut, ca. 250 ccm zeigte bis zum an-



deren Tage keinerlei Gerinnungserscheinungen, was im Einklange mit dem Blutbild darauf hinwies, daß sich der Organismus in einem Zustande völliger Anaphylaxie befand. Auch zweimalige Bluttransfusionen, wozu von mir selbst das Blut entnommen wurde, weil ich über 20 Jahre an einem ausgedehnten Gesichtslupus gelitten hatte, verschlimmerten nur den anaphylaktischen Zustand. Der Eiweißgehalt des Urins stieg auf 9 pro Mille. An der erkrankten Haut bildeten sich an zahlreichen Stellen, besonders am Mund, dicke braunrote Krusten, während sich die Mundschleimhaut in Fetzen abstieß. Die wiederholt angestellte Wassermannsche Reaktion war jedesmal stark positiv. Es trat beiderseitige Lungen- und Brustfellentzündung und Herzmuskelschwäche hinzu, denen der Patient 8 Tage nach Einsetzen des hohen Fiebers erlag.

Die Sektion ergab außer Pneumonie und Pleuritis einen käsig kalkigen Lymphdrüsenzerfall am Halse, bronchialen und mesenterialen.

Histologisch fand sich folgendes:

Die Haut zeigte die typischen Veränderungen eines Lupus erythematodes acutus (siehe aufgestellte Präparate!). Die verkästen Drüsen zeigten nirgends mehr tuberkulöses Gewebe, noch Tuberkelbacillen. Die zentralen Drüsenpartien sind vollkommen verkäst, nehmen aber noch in deutlicher Weise Farbflüssigkeit an. Gerade letzteres erscheint von besonderer Bedeutung, weil sich daraus ein gewisser Fortbestand vitaler Eigenschaften der durch den Lymphdrüsenzerfall freigewordenen Fermente ergibt. Wir werden nachher noch darauf zurückkommen.

Bei der näheren Analysierung des soeben berichteten Falles läßt sich erweisen, daß sich beim Lupus erythematodes noch gewisse Krankheitsvorgänge abspielen, denen wir sowohl bei der klinischen wie der histologischen Untersuchung noch keine genügende Beachtung geschenkt haben. Ihre Bedeutung tritt allerdings beim L. e. disc. nicht so deutlich hervor, als beim L. e. ac., dessen stürmischer Verlauf die vorhandenen Schädlichkeiten in akuterer Weise zutage treten läßt.

Zunächst hätten wir uns die Frage vorzulegen, worauf ist der in dem soeben berichteten Falle von L. e. ac. eingetretene anaphylaktische Zustand zurückzuführen?

Da keine Tuberkelbacillen mehr nachweisbar waren, so kommen Tuberkulotoxine als Ursache der Krankheit nicht in Frage. Bevor wir jedoch ein bisher noch unbekanntes Virus ins Auge fassen, muß die Anwesenheit sonstiger blutfremder Protamine mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Aus den Arbeiten von Weichardt, Schittenhelm, Friedemann, Citron u. a. geht zunächst hervor, daß sowohl durch chemische Einflüsse wie durch Krankheitsvorgänge wie z. B. Tuberkulose ein Gewebe heterologisiert, d. h. entarteignet werden und somit antigenen Cha-



rakter annehmen kann. Zur Unschädlichmachung bzw. Eliminierung eines derart heterologisierten Gewebes wird der Organismus natürlich seinen ganzen fermentativen Apparat aufbieten. Gelingt dadurch die Einstellung des Organismus, so haben wir die Immunität vor uns. Wird aber ein gewisses Maß von Giftstoffen überschritten und evtl. der mühsam eingestellte Organismus noch durch andere Einflüsse geschädigt, so können die vorhandenen Antigene und Nichtantigene ungehemmt ihre Wirkung entfalten, d. h. der Organismus wird anaphylaktisch. Besonders schwierig wird sich jedoch die Einstellung des Organismus dann gestalten, wenn der Gewebszerfall den fermentativen Apparat, wie z. B. die Lymphdrüsen selbst betrifft.

Würde also der L. e., was ich nachher noch zu beweisen haben werde, mit dem Lymphdrüsenzerfall in einem bestimmten ursächlichen Zusammenhange stehen, so würde der beim L. e. häufig zu beobachtende sehr labile Immunitätszustand sehr verständlich sein. In schweren Fällen kann sogar jeder Eingriff, wie z. B. eine A.T.-Injektion, Chrysarobinbehandlung oder, wie in unserem Falle, eine Kochsalzinfusion den mühsam vom Organismus hergestellten Immunitätszustand stark beeinträchtigen oder sogar über den Haufen werfen. Erst recht kann natürlich eine durch Unterernährung oder sonstige Schädigungen erfolgte Herabsetzung des Allgemeinzustandes die Einstellung des Organismus gefährden, weil es letzterem natürlich besonders schwer fällt, gegen Zerfallsprodukte seines eigenen fermentativen Apparates und hauptsächlichsten Träger der Abwehrreaktion neue Fermente zu mobilisieren.

Daß nun in der Tat der Lymphdrüsenzerfall in noch zu erörternder Art und Weise den L. e. verursacht, darauf deutet zunächst schon der Eintritt positiver S.R. und zwar in all denjenigen Fällen hin, wo die Überschüttung des Organismus mit Lymphocytenfermenten besonders abundant wird. Die positive S.R. in diesen Fällen von L. e. ac., die einen besonders stürmischen Verlauf nehmen, bildet den Schlüssel zur L. e.-Ätiologie.

Die positive S. R. beruht, wie ich bereits 1910 auf Grund der Beobachtungen bei der Salvarsanprovokation annehmen mußte, wie es Wassermann und Lange, Wagner und ich durch Lymphocytenauflösungen im Liquor nachweisen konnten, auf dem Lymphocytenzerfall.

Nun findet auch bei dem L. e. ein ausgiebiger Lymphocytenzerfall statt, und zwar in den Lymphdrüsen. Die in ihnen vorhandenen Erweichungsherde machen histologisch zwar einen ziemlich homogenen Eindruck, sie nehmen aber, wie alle ausgeführten Schnitte zeigen, doch noch Farbflüssigkeit an. Letzteres weist entschieden darauf hin, daß die durch den Gewebszerfall freiwerdenden Lymphocytenfermente noch vitale Eigenschaften besitzen.



Unter der Voraussetzung, daß sich dieses auch experimentell beweisen läßt, würde sich für den an Lymphdrüsenzerfall erkrankten Organismus folgende Situation ergeben. Die Lymphocytenfermente, deren Hauptfunktion der parenterale Abbau irgendwelcher körperfremder Protamine ist, gelangen unter besonderen Umständen in verschiedener Menge in den Kreislauf und betätigen hier ohne ein höheres Prinzip ihre abbauende Fermentwirkung. Dies wird hauptsächlich dort der Fall sein, wo sich infolge eines ausgiebigen Capillarnetzes und äußerer Einflüsse auf die Haut (Licht, Luft, mechanische und thermische Reize) ein Locus minoris resistentiae befindet. Vorwiegend wird daher die Gesichtshaut die günstigste Stelle sein, wo die Abbaufermente das cutane Gewebe angreifen und zur sterilen Einschmelzung bringen können.

Bevor ich auf die experimentellen Ergebnisse eingehe, sind noch einige Fragen zu erörtern.

Zunächst muß es auffällig erscheinen, daß die meisten Lymphdrüsenprozesse auf tuberkulöser Basis sich im ersten, höchstens im zweiten Lebensjahrzehnt abspielen, während der L. e. vorwiegend im dritten Lebensjahrzehnt vorkommt. Der scheinbare Widerspruch läßt sich aber nach dem histologischen Befunde unschwer erklären. In den ersten beiden Lebensjahrzehnten handelt es sich noch um entzündliche Prozesse an den Drüsen. Der Fortbestand der Erreger bewirkt hier reaktive Entzündungen, d. h. einen Granulationswall, der einen ausgiebigen Übertritt zerfallener Lymphdrüsenelemente in den Kreislauf verhindert. Im dritten Lebensjahrzehnt ist jedoch die Lymphdrüsentuberkulose an vielen Stellen überwunden. Mit der Heterologisierung des lymphoiden Gewebes verschwinden auch die Erreger und damit auch der reaktive Entzündungsvorgang, der den Übertritt der Zerfallsprodukte in den Kreislauf hemmte.

Es ist aber klar, daß die Einstellung des Organismus gegen entarteignetes Eiweiß seines eigenen fermentativen Abwehrapparates außerordentlich schwierig ist. Daraus erklärt sich einmal die geringe zellige Exsudation bei der Einschmelzung des cutanen Gewebes und zum anderen die hohe allgemeine Empfindlichkeit des an seinen Lymphdrüsen erkrankten Organismus gegenüber interkurrenten Störungen.

Wir haben demnach zwei Wirkungen der Fermente der heterologisierten Lymphdrüsen, die wir als L. e. -Toxine anzusprechen haben, zu verzeichnen:

Und zwar 1. ihre allgemein toxische Wirkung, die derjenigen irgendwelcher anderer parenteral einverleibter Protamine entspricht.

2. Die abbauende Wirkung der Lymphdrüsenfermente auf das cutane Gewebe. Hält sich die Menge der abbauenden Fermente in gewissen Grenzen, so nimmt die Einschmelzung des cutanen Gewebes



unter Einstellung des Organismus gegen die fortlaufende Resorption toxischer Produkte einen chronischen Verlauf, wobei Stoffe in vermehrtem Maße entstehen, welche die Hyperkeratose begünstigen. Bei starker Anhäufung der Fermente im Kreislauf nehmen die Hautveränderungen eine mehr akute Form an. Außer verstärkter Ödembildung durch Abbau des Gewebes stellt sich unter hochgradiger Erweiterung und Durchlässigkeit der Gefäße eine blutig- seröse Exsudation ein.

Es ist besonders darauf hinzuweisen, daß nur die hochgradige, d. h. akute Form des cutanen Abbauvorganges mit drohender oder bereits eingetretener Anaphylaxie einhergeht, und daß diese hochgradige Überschwemmung des Organismus mit abbauenden Fermenten auch im positiven Wassermann zum Ausdruck gelangt. Schon dieser war ein deutlicher Hinweis auf den Ursprung der L. e.-Toxine, d. h. ihrer Genese aus lymphocytären Elementen. Da es sich bei der positiven S. R. möglicherweise nur um eine Nebenerscheinung des L. e. ac. handeln konnte, bin ich seiner ursächlichen Bedeutung experimentell nachgegangen. Es mußte außerdem noch der Nachweis erbracht werden, daß das gleiche Agens für den L. e. disc., wie für den L. e. ac. in Betracht kam. Um hierzu zu gelangen, habe ich versucht mit Extrakten aus zerfallenen Lymphdrüsen Fermentwirkungen zu erhalten und damit zu erweisen, daß das heterologisierte Lymphdrüsengewebe nicht nur als artfremdes, oder besser entarteignetes Eiweiß auf den Organismus einwirkt, sondern in konstanter Weise und in gleicher Richtung noch biologisch wirksam bleibt. Zu diesem Zwecke wurden die hergestellten Drüsenextrakte im Hauptsystem der Wassermannschen Reaktion an Stelle des Patientenserums als Antikörper verwendet. Die Extrakte wurden in Mengen von 0,5—1,5 ccm austitriert. Wir erhielten mit diesen Extrakten in gleicher Weise positiven Ausfall der WaR., wie mit Extrakten aus syphilitischen Drüsen und damit den objektiven Nachweis der biologischen Wirksamkeit der im Lymphdrüsenzerfall vorhandenen Fermente. Über die weiteren Ergebnisse dieser Versuche wird an anderer Stelle noch ausführlicher berichtet werden. Normales Drüsengewebe gibt stets neg. WaR., desgleichen unerweichte Carcinomdrüsen. Stark erweichte Carcinomdrüsen ergeben nur wenig Hemmung. Unter den verwendeten erweichten Drüsen boten einige noch tuberkulöse Struktur, andere wiederum nicht.

Die angeführten Versuche wurden, da ich zur Zeit ohne eine eigene serologische Abteilung bin, nach meinen Angaben von Herrn Prosektor Dr. Emmerich und von meinem früheren Assistenten Herrn Dr. Soll ausgeführt, wofür ich ihnen auch an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen möchte. Über das Ergebnis des Abderhaldenversuches kann ich noch nichts Abschließendes berichten



Aus den bisherigen Versuchen geht aber wohl zur Genüge hervor, daß dem durch infektiöse Prozesse heterologisierten Lymphdrüsengewebe noch sehr ausgesprochene biologische Fermentwirkungen zukommen. Von diesen Fermentwirkungen dürfte die in der positiven WaR. zutage tretende Komponente nur einen geringen Anteil bedeuten, während die überwiegende Mehrzahl der Fermente wohl in erster Linie gegen die jeweilig vorhanden gewesene infektiöse Grundlage abbauende und verdauende Eigenschaften besitzt, bzw. entwickelt hat. Hierfür spricht entschieden die negative S. R. beim Lupus e. disc.; der bei ihm vorhandene Lymphdrüsenzerfall, bzw. seine Ausschwemmung ins Blut, reicht quantitativ nicht aus, um neben der Abbauwirkung im cutanen Gewebe auch die zu positiver S. R. notwendigen Fermente zu liefern. Hierzu bedarf es eben einer so massenhaften Ausfuhr der Lymphocytentrümmer, daß sich sowohl das cutane Krankheitsbild ändert, als auch der Organismus dadurch anaphylaktisch wird.

Hinsichtlich des Zusammenhanges des L. e. mit der Tuberkulose läßt sich somit folgendes feststellen. Sie bildet wohl die Hauptursache des Lymphdrüsenzerfalles, ob jedoch die alleinige, läßt sich keinesfalls mit Sicherheit behaupten. Die gelegentlichen Bacillenbefunde erklären sich aus dem gleichzeitigen Vorhandensein aktiver tuberkulöser Prozesse an irgendwelchen inneren Organen, evtl. sogar noch an einzelnen Drüsen; mit der Erzeugung des cutanen Krankheitsbildes haben sie jedoch nichts zu tun, es ist vielmehr anzunehmen, daß sie von den hierher gelangenden Lymphdrüsenfermenten unschwer bewältigt werden.

Auf der anderen Seite sind die L. e.-Toxine identisch mit den Abbaufermenten der heterologisierten Lymphdrüsen.

Schließlich ist noch darauf hinzuweisen, daß vielleicht auch noch bei anderen Tuberkuliden Fermente eines heterologisierten Organgewebes als Ursache in Betracht kommen.

Diskussion.

Herr **Ullmann**-Wien. Es freut mich, daß die interessante Frage der L.-e.-Ätiologie heute hier wieder gestreift wird. Von 1901 angefangen bis etwa 1909 habe ich auf die Beeinflußbarkeit der atrophisierenden Erytheme durch Röntgenbestrahlung regionärer benachbarter Drüsen wiederholt in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft hingewiesen. Auch in meiner physikalischen Therapie der Hautkrankheiten 1908 bei Enke und 1909 in Budapest. Ich freue mich besonders, daß Kollege Prof. Gennerich dies heute anerkennt, der seinerzeit für die Ätiologie durch Streptokokken wenigstens für den L. e. acut. eingetreten ist. Die Konvenienz von L. eryth., und Lup. vulg. ist keine zufällige, kein Naturspiel, sondern organisch gerechtfertigt, je nachdem die, wie ich glaube, modifizierten Tuberkelbacillen in gewisse Gewebsräume, vielleicht Lymphspalten gelangen, wo sie nicht zu typischen Granulomen, sondern, wie schon Gougerot seinerzeit zeigte, zu rein lymphocellulären Infiltraten, schließlich zur typischen Atrophie führen. — Ich glaube nicht an eine andere oder gemischte Ätiologie.



Herr **Bettmann**-Heidelberg. Ausgesprochene Verlaufserkrankungen („Frühlingsgipfel") im Verlauf des Lupus erythematodes, wie die therapeutischen Reaktionen auf ultraviolette Strahlen, lassen die Erkrankung in gewissem Sinne unter die Lichtdermatosen einreihen.

Herr **Rost**-Freiburg. Möchte zu den Ausführungen des Vortr. nicht direkt Stellung nehmen, aber auf Untersuchungen aus seiner Klinik verweisen. Vorwiegendes Auftreten an der Belichtung ausgesetzten Körperstellen, vorwiegendes Befallensein der im Freien arbeitenden Bevölkerung, Auftreten eines Frühlings- und Sommergipfels bei der Kurve der Zugänge. Hiernach Zusammenhang mit Insolation, also wohl Wirkung der ultravioletten Strahlen als möglich bzw. wahrscheinlich anzunehmen.

Der Zusammenhang mit Tuberkulose ließ sich bei dem Material der Freiburger Klinik trotz eingehender darauf gerichteter Untersuchung nur für einen kleinen Teil der Fälle feststellen.

Herr **L. Pulvermacher**-Berlin. Die von Herrn Gennerich vertretene Hypothese der Pathogenese des akuten Lupus erythematodes erinnert an den Versuch der Erklärung der Graviditätsdermatosen als abhängig von dem Versagen von Abwehrfermenten. Daß celluläre Invasionen von Organismen anstandslos bewältigt werden können, beweisen die Geburtsvorgänge, wo sicherlich bei der Placentarlösung lymphocytäre Elemente in das mütterliche Blut gelangen, ohne gemeinhin krankhafte Reaktionen auszulösen.

---

45. Herr **Alexander**-Charlottenburg: **a) Statistik der Pilzflora 1919 und 1920, Trichophyton persicolor; b) Interdigitale Soormycose; c) Lychen chronicus Vidal.**

Im folgenden möchte ich ganz kurz über die Resultate berichten, die wir im Charlottenburger Krankenhause über die **Pilzflora** der Nachkriegszeit gesammelt haben. Über die der letzten Kriegszeit hat bereits Bruhns 1918 in der D. W. berichtet. Im Jahre 1919 und 1920 konnten wir im ganzen von 235 Fällen von Trichophytie Kulturen anlegen, wobei die Mikrosporien außer Ansatz bleiben. Von diesen 235 Fällen waren

Tr. cerebriforme	194
Tr. gipseum ast.	21
Tr. gipseum gran.	2
Tr. rosaceum	15
Tr. violaceum	2
Tr. persicolor	1

Wir sehen also in Übereinstimmung mit anderen Beobachtern eine auffallende Einförmigkeit: Es sind immer wieder die gleichen Pilzsorten, die sich finden, nur ist im Gegensatz zur Friedenszeit das durch den Krieg eingeschleppte Tr. rosaceum noch immer relativ häufig nachweisbar. Was dagegen die zweite, hauptsächlich von Fischer als Kriegscharakteristicum bezeichnete Pilzart, nämlich das Tr. granulosum betrifft, so habe ich mich von seinem häufigen Vorkommen nicht überzeugen können; alle unsere Kulturen bis auf zwei, die auf Peptonagar die bekannten gelblichen Tröpfchen zeigten, waren gipseum ast.



Von anderen Eigentümlichkeiten unseres Materials möchte ich noch hervorheben:

1. das auffallend häufige Vorkommen von Tr. des behaarten Kopfes bei Kindern — wobei ich von der Mikrosporie ganz absehe —, und zwar oberflächliche sowohl als auch schwere eitrige und abscedierende Cerion-Celsi-Formen, die wir früher so gut wie gar nicht gesehen haben. Ebenso bemerkenswert ist auch das häufige Befallensein von Frauen, ohne daß, wenigstens in den meisten Fällen, eine direkte Infektionsquelle durch die bartflechtenkranken Männer nachweisbar ist.

2. das Zurücktreten des Eczema marginatum, und zwar sowohl der typischen als auch der atypischen am Stamm lokalisierten Formen.

Unter den von mir untersuchten Pilzen fand ich nun einen, über den ich Ihnen, weil er, wie es scheint, in Deutschland noch nicht beobachtet ist, kurz berichten möchte: es ist dies der von Sabouraud als Tr. persicolor bezeichnete. Es handelte sich um eine wahrscheinlich in Wien erworbene Onychomyocosis trich., deren Material mir vom Kollegen Prytek, damals in Eberswalde, freundlichst überwiesen wurde. Auf dem beschickten Röhrchen wuchs zunächst 4 Wochen lang überhaupt nichts, bis sich dann schließlich sehr langsam und allmählich eine rosaviolette deutlich granulierte Kultur entwickelte. Differentialdiagnostisch kam nur Tr. violaceum, rosaceum und Achorion violaceum von Bloch in Betracht. Tr. violaceum hat einen wesentlich dunkleren Farbenton und ist glatt, nicht gekörnelt. Tr. rosaceum kam auch nicht in Betracht, weil sein Farbenton viel heller und zarter ist und es ebenfalls eine glatte Oberfläche hat und Achorion violaceum war deswegen auszuschließen, weil die Tierimpfung keine Favusscutula ergab. Die einzige bekannte Art, der der Pilz entsprechen zu können schien, war Tr. pers., von dem Sabouraud 2 Fälle beobachten konnte, eine Unterart der Gipseum-Gruppe. Dafür sprach a) das makroskopische Aussehen der Kultur, deren granulierte Oberfläche und die lila an die Farbe eines Pfirsichs erinnernde Tinktion, b) der mikroskopische Befund der Kultur: es fanden sich die von Sabouraud beschriebenen, aus länglichen Sporen zusammengesetzten Grapps sowohl wie auch Hyphen mit wandständigen Sporen und einfache und zusammengesetzte Sporenträger und c) endlich auch die von Sabouraud beschriebenen Organes nodulaires, die hauptsächlich beim Tr. lacticolor aber auch beim Tr. pers. vorkommen sollen. Auch die Impfung auf Meerschweinchen ergab ein mit Sabouraud übereinstimmendes Resultat: von 9 Impfungen, die ich versuchte, zeigten 8 nur sehr oberflächliche, relativ schnell vorübergehende Rötungen der Haut; nur in einem Falle gelang es mir, ein Übergehen der Pilze in die Haare zu erzielen. Dabei konnte ich Sabourauds Annahme, daß der Pilz zur Gipseum-Gruppe gehört, insofern bestätigen, als es sich nach meinen Untersuchungen tatsächlich



um einen Tr. ecthotrix, d. h. um ein in und um das Haar wuchernden Pilz handelt.

Dann möchte ich noch mit einigen Worten auf die **interdigitale Soormykose** eingehen. Kaufmann-Wolf und Fabry haben ja diese Fälle so eingehend beschrieben, daß dem klinischen Bilde kaum noch etwas hinzuzufügen ist, und auch was die Ätiologie betrifft, kann ich mich auf Grund von 10 Fällen, die ich beobachten und kulturell verfolgen konnte, zu dem Ergebnis bekennen, daß die Erreger, die Kaufmann-Wolf als Soor, Fabry als Blastomyceten bezeichnet, wahrscheinlich die Ursache dieser Erkrankung sind. Nur zwei Einschränkungen möchte ich hier hervorheben: beide Autoren, allerdings Kaufmann-Wolf in viel weniger ausgesprochenem Grade als Fabry, betonen die Überimpfbarkeit der von ihnen gezüchteten hefeartigen Mikroorganismen auf die Interdigitalräume anderer Menschen, also nicht der ursprünglichen Träger der Affektion. Davon konnte ich mich nicht überzeugen. Ich habe es mit meinen eigenen Kulturen sowohl, als auch mit solchen, die mir Fabry freundlichst übersandte, und die mit den meinigen in jeder Beziehung völlige Übereinstimmung zeigten, versucht, Überimpfungen auf die Interdigitalräume vorzunehmen. Ich habe dazu vorwiegend Kinder benutzt, weil ich glaubte, daß bei diesen die dünne Haut eher eine Haftung der Pilze ermöglichen würde, ich habe die von Fabry angegebene Methode der Einbringung des Materials direkt mit der Platinöse angewandt, ich habe ferner versucht, die betreffende Stelle vorher durch feuchte macerierende Kochsalzverbände aufnahmefähiger zu machen und ich habe schließlich die Kulturen in den verschiedensten Variationen mit Schmirgelpapier, wie wir dies bei experimentellen Meerschweinchenimpfungen machen, direkt mit mehr oder minder großer Energie in die Zwischenfingerräume eingerieben: es war alles vergebens, ich habe wohl interdigitale Ekzeme gesehen, in denen eine Zeitlang die Pilze noch nachweisbar waren, das echte Krankheitsbild der typischen interdigitalen Soormykose habe ich nie erhalten. Dazu kommt noch ein zweites: Fräulein Berendsen, die im Archiv über das Fabrysche Material berichtet, gibt an, daß sie bei gewöhnlichen Ekzemen und auf normaler Haut die Soorpilze nie gefunden habe. Das wird sicherlich zutreffen. Ich habe aber in Fällen von tiefer Trichophytie, also bei cerebriforme, gipseum, rosaceum, die ich züchten konnte, als Verunreinigung gewissermaßen in den betreffenden Kulturröhrchen neben den genannten Trichophytiepilzen auch Hefekulturen gefunden, die sich in nichts von meinen bei der interdigitalen Soormykose gefundenen Pilzen und auch von den Fabryschen Kulturen unterschieden. Derartige Kulturen habe ich in etwa 10 Fällen, bei denen ich besonders darauf achtete, nachgewiesen und ich bin überzeugt, daß sich diese Fälle beliebig vermehren lassen. Wir müssen also annehmen,



daß die fraglichen Pilze, wenigstens bei schwer pathologisch veränderter Haut gewissermaßen ubiquitär sind, und daß es ihnen nur bei irgendwie disponierten Individuen gelingt, festen Fuß zu fassen und das erwähnte Krankheitsbild zu erzeugen.

Trotz dieser beiden Bedenken, die ich nicht unterlassen wollte zu erwähnen, glaube ich doch, daß die fraglichen Pilze die Erreger der interdigitalen Soormykose sind, weil man sie doch eben in allen Fällen findet und weil ich auch, was ich noch hinzufügen möchte, in 3 Fällen, die ich viele Wochen lang absichtlich unbehandelt ließ, immer und immer wieder diese Erreger und nur diese in zahlreichen zu verschiedenen Zeiten angelegten Kulturen gefunden habe; allerdings möchte ich sie nicht wie Fabry als Blastomyceten auffassen, sondern mit Kaufmann-Wolf den Soorpilzen zurechnen. Für bewiesen kann ich jedoch — das möchte ich besonders betonen — wenigstens nach meinen Impfversuchen die ätiologische Bedeutung der Soorpilze für die sog. interdigitale Soormykose noch nicht halten.

Zum Schluß möchte ich noch einige histologische Präparate des **Lichen chronicus** Vidal, die ich hier herumgehen lasse, ganz kurz erläutern.

Um die in der Literatur vorhandenen Differenzen über das histologische Substrat des Lichen Vidal nach Möglichkeit aufzuklären, habe ich ein größeres Material von Lichen-Vidal-Fällen, und zwar 11 Fälle reiner, nicht ekzematöser Neurodermitis chron. einer eingehenden mikroskopischen Untersuchung unterzogen, und zwar sowohl frische Knötchen, als auch ältere lichenifizierte Stellen. Dabei hat sich, entgegen meinen Erwartungen herausgestellt, daß die Veränderungen beim Lichen Vidal im großen und ganzen denen des chronischen Ekzems entsprechen. Nur in 3 Punkten fand ich Differenzen zwischen beiden.

a) Der Lichen Vidal vermeidet trotz starker ödematöser Durchtränkung der Cutis und des Epithels, das Stadium echter Blasenbildung (Phlyktänisation), welches beim Ekzem durchaus im Vordergrunde steht, so gut wie ganz. Es kommt bei ihm auch auf dem Höhestadium der Entwicklung nur zur Entstehung einer Art abortiver, eben beginnender Bläschenbildung, die Leloir als „Vesikulation" bezeichnet und die wir wohl am besten durch den Ausdruck „Netzwerkbildung" verdeutschen. Diese Netzwerkbildung ist charakterisiert durch die Entstehung circumscripter von der Umgebung scharf sich absetzender Zellkomplexe, in deren Bereich das Protoplasma der Retezellen durch intra- und in geringerem Maße auch intercelluläres Ödem einen bienenwabenartigen Bau angenommen hat, in dessen Maschen Wanderzellen, fibrinöses Exsudat und Epithelkerne eingelassen sind. Diese Netz- oder Schwammbildungen haben keine Neigung, weitere Veränderungen progressiver oder regressiver Art zu erleiden.



b) Der Lichen Vidal ist ferner ausgezeichnet durch eine im Bereich der Knötchen bestehende starke Pigmentauswaschung der basilaren Epithelschicht (der Zylinderzellenschicht). Diese auffallende Depigmentation der Palisadenzellen ist in manchen Fällen verbunden mit einer gewissen Hyperpigmentation der weniger stark affizierten Umgebung.

c) Der Lichen Vidal ist schließlich charakterisiert durch eine ausgesprochene Neigung zur Leukocytenauswanderung aus den papillaren und subpapillaren Infiltraten und dem entsprechend zu starker Wanderzellendurchsetzung des Epithels. Diese Leukocyteninvasion ist vielfach so erheblich, daß sie zur Zerwerfung von interpapillaren Zapfen Veranlassung geben kann.

Ob diese drei genannten Kriterien hinreichend sind, um dem Lichen Vidal, rein anatomisch betrachtet, eine selbständige Stellung dem Ekzem gegenüber zu sichern, diese Frage sind wir meines Erachtens auf Grund unserer heutigen histologischen Differenzierungsmöglichkeiten zu beantworten nicht in der Lage. Meine Überzeugung von der klinisch selbständigen Stellung des Lichen Vidal als eines eigenen scharf umrissenen Krankheitsbildes würde jedoch auch durch eine völlige histologische Übereinstimmung beider Krankheitsbilder nicht erschüttert werden können. (Erscheint ausführlich in D. Z. Bd. 33.)

Diskussion.

Herr **Miescher**-Zürich. Unsere Kenntnisse von der ätiologischen Stellung der Oidiomyceten im Bilde mancher Hautdermatosen mehren sich von Jahr zu Jahr, wennschon sie vielfach noch der Klärung bedürfen. Bericht über 3 Fälle von Dermatitis pustulosa oidiomycetica (näheres siehe die Arbeit von Stäheli im Archiv) sowie über einen kürzlich beobachteten Fall von Miliaria rubra bzw. alba oidiomycetica. Charakteristische an Stamm und Extremitäten lokalisierte, aus winzigen disseminierten Pustelchen bestehende Miliaria, aufgetreten bei einem an Sepsis erkrankten Patienten im Anschluß an starke Schweiße. In den Pusteldecken dichtes Soormycel. Kulturen aus Pusteldecken und Pustelinhalt gingen prompt an, während Abimpfungen von normaler Haut (behaarter Kopf, Hand) negativ ausfielen. Die Frage, wieweit das Oidium die einzelnen Krankheitsbilder selbstständig erzeugt, oder ob es dabei nur eine sekundäre Rolle spielt, ist noch nicht endgültig entschieden. Positive Inokulationsversuche auf den Menschen, die Miescher mit Stäheli zusammen gemacht hat, sprechen in ersterem Sinne. Eine wesentliche Rolle spielen ohne Zweifel äußere Umstände, so vor allem ein gewisser Quellungszustand der Haut.

Für die Deutung der auf den Kulturen angehenden Pilze ist die Tatsache von Wichtigkeit, daß Oidien häufig rein hefeartiges Wachstum zeigen und nur auf gewissen Nährböden (Kartoffel) oder in älteren Kulturen Fäden bilden. Der von Fabry eingeführte Begriff der Erosio interdigitalis „saccharomycetica" bedarf jedenfalls der Nachprüfung.

Herr **K. Herxheimer**-Frankfurt a. M. Wie ist der klinische Unterschied zwischen interdigitaler Soormykose und Epidermophytie Sabouraud, bei denen sich ja so häufig sekundäre Ekzematisation findet?

Herr **Arzt**-Wien. Kumer hat bei Patienten, die im Wasserbett wegen anderer Erkrankungen sich befanden, in einer Reihe von Fällen eine Mykose



beschrieben, bei welcher sich Soorpilze einer großsporigen Varietät nachweisen ließen. Die Arbeit ist im Druck und wird demnächst im Archiv für Dermatologie erscheinen. Ebenso hat Kumer über eine chronische Form der Paronychie berichtet (Mitteilungen aus dem Grenzgebiet der Medizin und Chirurgie **33**), wobei in allen Fällen neben Eitererregern die reichliche Anwesenheit eines dem Soor zumindest nahestehenden Pilzes festgestellt wurde.

Die Anfrage Herxheimers, auf Grund welcher klinischer Momente die interdigitale Soormykose diagnostiziert werden kann, halte ich für vollständig berechtigt. Ich möchte darauf antworten, daß auf klinische Momente allein die sichere Diagnose nicht gestellt und nur durch den mikroskopischen Nachweis von Soorpilzen eine teilweise sichere Unterlage geschaffen werden kann.

Herr **Touton**-Wiesbaden. Ich empfehle für alle interdigitalen chronischen Affektionen, die man früher dem Ekzem zurechnete, bei denen aber immer Maceration + Parasiten ätiologisch beteiligt zu sein scheinen, ganz besonders die Arningsche Anthrarobinbenzoetinktur mit und ohne Tumenol und in obstinaten Fällen das Pyrogallol.

Herr **Erich Hoffmann**-Bonn fragt, ob nicht auch, wenn bei langwieriger interdigitaler Dermatomykose nur Oidium nachweisbar ist, nicht doch noch Epidermophyton oder ein Trichophytonpilz daneben vorhanden ist; darauf bittet er auch künftig wegen der Hartnäckigkeit der Affektion zu achten.

---

46. Herr **P. Wichmann**-Hamburg: **Neue Wege der spezifischen Therapie der Haut- und Schleimhauttuberkulose.**

Herr P. Wichmann berichtet über die Erfahrungen, welche er an der Lupusheilstätte Hamburg mit der Cutanimpfung nach Ponndorf, der Behandlung nach Friedmann und Deycke-Much gemacht hat, um daran anschließend die eigenen Untersuchungen darzulegen, welche neuere Wege der passiven und aktiven Immunisierung der Tuberkulose betreffen.

Durch die Ponndorfsche Impfung hat nur ein kleiner Prozentsatz Heilung, ein etwas größerer Besserung zu erhoffen, die Mehrzahl der Kranken zieht aus dieser Methode keinen Nutzen, weil eben meistens eine Tuberkulinimmunität, aber keine Tuberkuloseimmunität erzielt wird.

Von den 7 Fällen von Lupus und Hauttuberkulose, die Friedmann selbst in der Lupusheilstätte zu Hamburg behandelt hat, erfuhren 5 eine deutliche Aktivierung und Propagierung der Tuberkulose, in einem weiteren Fall erfolgte nach einer anfänglichen Besserung der Hauttuberkulose schnell eintretende Kachexie und Tod durch Lungentuberkulose, ein Fall blieb ohne Beeinflussung.

Die Behandlung mit Partialantigenen umfaßte 110 Fälle von Lupus, Haut-, Schleimhaut- und Knochentuberkulose. 102 sind abgeschlossen. Von diesen eindeutig günstig beeinflußt 8 Fälle (1 Fall von Rachenschleimhauttuberkulose heilte ohne Lokaltherapie restlos ab. Eine



Skrofulose wurde anscheinend geheilt, ebenso eine Nierentuberkulose, 5 Lupusfälle wiesen eine wesentliche Besserung auf.) Schädigungen im Sinne einer Aktivierung in 5 Fällen.

Die vom Autor erdachte Behandlung mit dem aus den eigenen Drüsen des tuberkulösen Organismus gewonnenen Extrakt geht von der Tatsache aus, daß in den Lymphdrüsen vornehmlich eine Produktion und Anreicherung von Antikörpern gegen die Tuberkulose des eigenen Organismus stattfindet. 24 Kranke wurden mit dem Extrakt aus exstirpierten Drüsen behandelt, hiervon 21 mit eigenem, 3 mit fremdem Drüsenextrakt. Von den 21 mit eigenem Extrakt behandelten Fällen zeigten 13 eine sehr günstige Einwirkung des Extraktes, unter ihnen sind 2 Fälle von vorgeschrittener Haut- und Schleimhauttuberkulose, die ohne Lokaltherapie restlos abheilten. Von den mit fremdem Extrakt behandelten Fällen wurde nur einer günstig beeinflußt.

Im Gegensatz zu dieser Versuchsreihe, in welcher deutlich das Vorhandensein einer passiven Immunisierung hervortritt, sind die folgenden Untersuchungen anzuführen, bei denen eine aktive Immunisierung den alleinigen therapeutischen Faktor abgibt, Autor benutzt zur Impfung progrediente Tuberkuloseherde der Haut, welche jedoch eines malignen Charakters entbehren, er arbeitet also mit lebenden aber abgeschwächten Tuberkulosebacillen. Von 22 Fällen, die auf diese Weise geimpft wurden, trat in 15 eine deutliche, zum Teil sehr hervorragende günstige Beeinflussung ein. Die Methode ist völlig gefahrlos.

Für einen jeden, der viel mit spezifischer Therapie gearbeitet hat, wird es nicht schwer sein, zu erkennen, daß im Vergleich zu den spärlichen Resultaten der bisher üblichen spezifischen Therapie hier ein bemerkenswerter Fortschritt vorliegt.

Diskussion.

Herr **Allard**-Hamburg.

Herr **Th. Veiel**-Cannstatt. 1. Ich möchte doch für die Impfungen mit Tuberkulin nach Ponndorf eine Lanze brechen. Bei schweren tuberkulösen Hauterkrankungen (Lupus, Gumma tuberculosum) helfen sie nichts, aber bei leichteren tuberkulösen Hauterkrankungen (Folliculitis, Acnitis tuberculosa) habe ich schöne Erfolge gesehen.

Ich bitte Wichmann um Angabe der Art der Bereitung des Extrakts aus Drüsen und Lupus.

2. Ich halte Wichmanns Methode nicht für ganz ungefährlich. Ich habe die Scarificationen bei Lupus schon lange mit bestem Erfolge geübt, dann verlor ich 2 Knaben kurz nach der Scarification an Meningitis tuberculosa, was mich veranlaßte, die Methode zu verlassen.

Herr **K. Herxheimer**-Frankfurt a. M. möchte doch auf die Möglichkeit der Entstehung von akuter allgemeiner Miliartuberkulose beim Wichmannschen Verfahren hinweisen. Vor vielen Jahren hat Leloir die Vidalschen Scarificationen

beim Lupus vulgaris durchgeführt, und es ging auch bei den ersten Fällen gut, bis dann verschiedentlich Miliartuberkulose eintrat.

Herr **Jadassohn**-Breslau macht darauf aufmerksam, daß nach unseren jetzigen Prinzipien die operative Entfernung der tuberkulösen Lymphome keineswegs gleichgültig sei. Er fragt, ob Herr Wichmann, nicht statt dieser Versuche mit Extrakten von Perlsuchtorganen gemacht habe.

Jadassohn erwähnt (da Herr Martenstein den angekündigten Vortrag zur Lupustherapie zu halten verhindert sei), daß auf den Vorschlag eines Laien an die Lupuskommission Versuche mit Behandlung des Lupus mit Kochsalzbrei vorgenommen worden seien, welche nach manchen Richtungen recht gute Resultate ergeben haben.

Herr **Allard**-Hamburg.

Herr **Wichmann: Schlußwort.**

Was zunächst die Frage der Gefährlichkeit betrifft, so muß ich Herrn Veiel gegenüber hervorheben, daß sämtliche Impfungen (über 100) mit dem Lupusmaterial ohne jede Schädigung verliefen. Eine Verletzung der Blutgefäße ist bei der cutanen Impfung zu vermeiden, mithin kann die Technik dieser Methode nicht mit der Technik der Scarificationen, bei der viele größere Hautgefäße eröffnet werden, verglichen werden.

Herrn Allard gegenüber muß ich nochmals betonen, daß, da progrediente Herde zur Impfung benutzt werden, zweifellos lebende Tuberkelbacillen zur Verwendung kommen.

Die Extraktbehandlung mit dem Material aus Lymphdrüsen kann natürlich nur dann stattfinden, wo solche im Zustand der saftigen Schwellung in ausreichender Zahl zur Verfügung stehen. Leider ist die Zahl solcher Tuberkulösen eine sehr beschränkte.

Bezüglich der Bereitung der Extrakte und des Impfmaterials verweise ich auf die ausführliche Veröffentlichung im Archiv für Dermatologie und Syphilis.

---

47. Herr **Gans**-Heidelberg: **Über unspezifische Reaktionen der menschlichen Haut**[1]**.**

Wässerige Organextrakte, die aus Drüsen mit innerer Sekretion gewonnen und während 4 Wochen bei Zimmertemperatur extrahiert wurden, rufen nach intracutaner Impfung bei hautgesunden Männern eine meistens zunächst schwächere, dafür aber länger andauernde Impfreaktion hervor, als bei hautgesunden Frauen. Die Reaktion ist hinsichtlich der Organextrakte durchaus unspezifisch. Bei einigen der untersuchten Frauen trat — wenn die Impfung vor den Menses erfolgte — ein Wiederaufflackern der abklingenden Reaktion 1—2 Tage vor Beginn der Menses auf. Setzt man einem solchen Organextrakt

[1]) Erschien ausführlich in der Derm. Woch. Bd. 73, S. 841. 1921.



Plasma oder Serum zu, so zeigt sich, daß ganz allgemein bei Männern und nicht graviden Frauen Plasmazusatz sowohl wie Serumzusatz eine Abschwächung der entzündlichen Infiltratbildung ergibt, und zwar ist diese Abschwächung bei Serumzusatz stärker wie bei Zusatz von Blutplasma. Im Gegensatz hierzu bewirkt bei Gravidae Zusatz von Gravidenserum bzw. Gravidenplasma keine Abschwächung, sondern eine erhebliche Verstärkung der Reaktion. Ganz allgemein sei betont, daß es sich bei diesen Dingen nicht um Hautreaktionen im engeren Sinne handelt, als vielmehr um humorale Reaktionen, bei denen die Haut als Testobjekt dient. Es ergibt sich aus den Untersuchungen, daß die Haut in ihrer Reaktionsfähigkeit auf bestimmte Reize hin eine gewisse Regelmäßigkeit im Verhalten der verschiedenen Geschlechter, ja sogar des verschiedenen physiologischen Zustandes zeigt, durch welchen sich gravide und nicht gravide Frauen voneinander unterscheiden. Diese zwar vielfach angenommene, aber bisher meines Erachtens noch nie mit einer gewissen Sicherheit festgestellte Tatsache erscheint geeignet, die Schwangerschaftsdermatosen sowohl als auch die Beziehung zwischen Hautorgan und Menstruation in einem besonderen Lichte zu zeigen.

Diskussion.

Herr **E. F. Müller**-Hamburg-Eppendorf weist auf die Wichtigkeit der Haut als Organ innerhalb dieser Untersuchungen hin, da es auch bei Einspritzung unspezifischer Stoffe und isotonischer Salzlösungen gelingt, prinzipiell gleiche Reaktionen auszulösen, die mit Vorgängen in entfernten Organsystemen zusammenzuhängen scheinen.

48. Herr **Oelze**-Leipzig: **Über die Bewegung der Spirochaeta pallida mit neuem Instrumentarium.**

Demonstration: 1. Reproduktion einer Mikrophotographie von Spirochaeta pallida und refringens, nach Giemsa gefärbt a) im Hellfeld, b) dasselbe Gesichtsfeld im Dunkelfeld, aus dem Jahre 1905, Bedeutung von Beugungsfehlern; 2. Entstehung von Azimutfehlern; 3. die Azimutfehler a) bei Spirochaeta pallida nach einer Zeichnung von Siedentopf, veröffentlicht 1907, nach einem gefärbten Präparat bei Dunkelfeldbeleuchtung betrachtet, b) bei Asterionella; 4. a) mit Azimutfehlern behaftete Darstellung von Tierspirochäten von Kasai und Kobayashi 1919, b) Blende nach Siedentopf zur künstlichen Hervorrufung von Azimutfehlern; 5. Form der Spirochaeta pallida bei Giemsafärbung; 6. Form der Spirochaeta anadontae bei Giemsafärbung; 7. Form der Spirochäta pallida bei Fontanaversilberung.

Bewegungsstudien an Spirochaeta pallida lassen sich nur machen, wenn Azimutfehler vermieden werden. Außerdem ist ruhendes Medium



im Präparat Voraussetzung, daher können Befunde nur in der Quarzkammer von Siedentopf oder der Beobachtungskammer von Verf. erhoben werden.

Die Untersuchung soll möglichst bei Körpertemperatur vorgenommen werden. Da Spirochaeta pallida im hängenden Tropfen nahezu bewegungslos ist, verwendet man zu Bewegungsstudien zweckmäßig ein Medium erhöhter Viskosität (5% Gelatinegel). Abgesehen von der durch den Anstoß in Molekularbewegung befindlicher Teilchen (die sichtbar oder unsichtbar sein können) hervorgerufenen Scheinbewegung, können wir zwischen „Bewegung" und „Fortbewegung" unterscheiden. Letztere ähnelt überraschenderweise dem Kriechen der Spirochaeta dentium, hauptsächlich aus der Tiefe des Körpers durch Lymphdrüsenpunktion nach Schultz entnommene Spirochaeta pallida zeigen sie. Biologisch unterscheiden wir deshalb „Oberflächen-Pallidae" und „Tiefen-Pallidae". Beobachtungen an erfrorenen Pallidae zeigen, daß auch diese manchmal noch beweglich sind. Erklärung durch Konvektionsströme, Änderung der Oberflächenspannung an einzelnen Stellen. Selbständigkeit der Bewegung der Spitze der Pallida, beobachtet mit Lichtquellen höchster Intensität (Goerz-Beck-Lampe). Bedeutung der Beobachtung in einem amikroskopisch dispersen, gelösten Farbstoff bei dieser Methodik.

---

49. Herr **Oelze**-Leipzig: **Ein neuer Untersuchungsapparat für Blase und Harnröhre.**

Der Wunsch nach einem universell verwendbaren Untersuchungsinstrument, das bei nur einmaliger Einführung die Besichtigung des Urogenitalapparates von der Blase bis zur Harnröhrenöffnung gestattet, hat seine allgemeiner verbreitete Verwirklichung zuerst in Amerika gefunden. Die Buergerschen Universalinstrumente lösen die Aufgabe derart, daß eine Beleuchtungslampe sowohl für die Cystoskopie wie für die Urethroskopie das Licht liefert. Auch vereinzelte Versuche in Deutschland versuchten diese Lösung.

Im Gegensatz zu den bisherigen Instrumenten besteht das meinige aus einem vollkommenen Spülcystoskop, das in das gleichfalls auf der Höhe der technischen Leistungsfähigkeit stehende Urethroskop eingeschoben wird. Jedes der beiden Instrumente besitzt seine eigene Lampe. Auf diese Weise sind die Bilder denen der betreffenden Sonderinstrumente gleichwertig. Der äußere Schaftumfang beträgt 23 Charr. bei dem normalen und 19 Charr. bei dem dünnen Cysto-Urethroskop.

Die ganze Untersuchung ist einfach. Das mit dem Obturator verschlossene Instrument wird in die Blase eingeführt, diese entleert und gefüllt. An Stelle des vorher entfernten Obturators wird die Cystoskop-



optik eingeführt (evtl. auch ein Ureterencystoskop für 1 Ureterenkatheter 5 Charr.). Der cystoskopische Befund wird erhoben. Ist man am Schließmuskel angelangt, so wird die Cystoskopoptik herausgezogen und die Urethroskopoptik eingeführt, zum Einschalten der Urethroskoplampe braucht nur ein Kontakt gewechselt zu werden. Man sieht jetzt dieselbe Stelle des Schließmuskels von der Harnröhrenseite. Durch Zurückziehen und Drehen des Instrumentes können alle Teile der Harnröhre bis zum Meatus externus zu Gesicht gebracht werden.

Die Untersuchung der Harnröhre kann unter Wasser wie unter Luft erfolgen. Auf besonders ausgiebige Spülmöglichkeit in Blase und Harnröhre wurde besonders Bedacht genommen.

Die Behandlung kann in der Harnröhre mit allen bekannten Instrumenten vorgenommen werden. Das reichhaltige Behandlungsinstrumentarium Modell Heynemann ist voll verwendbar, ebenso Pinsel, Galvanokauter, Sonde und Kürette. In der Blase läßt sich außer Ureterenkatheterismus auch Elektrokoagulation ausführen.

Mit dem Cysto-Urethroskop, das von C. G. Heynemann, Leipzig, hergestellt wird, läßt sich somit die Untersuchung und Behandlung des gesamten überhaupt zugänglichen Uro-Genitalapparates durch eine einzige Einführung in der für den Patienten schonendsten Art bewerkstelligen.

Dritte Sitzung.

Mittwoch, den 18. Mai 1921, vormittags 9 Uhr in der Dermatolog. Universitätsklinik des Allgem. Krankenhauses St. Georg.

50. Herr **Grütz**-Kiel: **Demonstration von Pilzkulturen.**

M. H. Während und nach dem Kriege haben die Dermatomykosen in Deutschland bekanntlich eine große Ausbreitung gewonnen, und sie begegnen den Ärzten jetzt in einer Reichhaltigkeit und Mannigfaltigkeit der klinischen Formen wie kaum jemals zuvor. Dadurch bot sich auch dem Pilzforscher ein weites und lohnendes Arbeitsfeld für Untersuchungen über die Arten der Erreger, welche die jetzt zur Beobachtung gelangenden Hautpilzerkrankungen hervorrufen. Nun gründet sich ja, wie Sie wissen, die Artbestimmung der Hautpilze auf die Verwendung der von Sabouraud angegebenen und von der internationalen Pilzforschung allgemein übernommenen Nährböden, die mit französischer Maltose und französischem Pepton hergestellt werden. Die Beschaffung dieser Substrate war in den letzten Jahren immer schwieriger geworden, und die Hoffnung, daß nach Eintritt des sog. Friedenszustandes auch die deutsche Pilzforschung sich dieser Reagenzien wieder in ausreichen-

dem Maße würde bedienen können, hat sich bisher nicht erfüllt aus Gründen, deren Erörterung sich erübrigt, weil sie nicht auf sachlichem, sondern auf politischem Gebiet liegen. Und so scheint der von jedem deutschen Pilzforscher als sehr hemmend empfundene Zustand fortbestehen zu sollen, in dem die Bestimmung der Dermatophyten nur in approximativer Weise und nur mit unzureichender Sicherheit erfolgen kann, und in dem die Gefahr besteht, daß der Konnex mit der nach dem Sabouraudschen System übernommenen, international gewordenen Pilz-Nomenklatur verloren geht. Aus diesem Dilemma gibt es nur zwei Auswege: entweder wir finden eine Zusammensetzung von Pilznährböden aus deutschen Reagenzien, auf denen die Hautpilze genau so charakteristisch wachsen wie auf dem Sabouraudschen Milieu d'épreuve oder wir stellen die deutsche Pilzforschung völlig auf eigene Füße, indem wir ihr ein eigenes Fundament bauen. Es ist leicht einzusehen, daß der zuletzt angedeutete Weg der Sache nicht förderlich wäre, weil er leicht neue Verwirrung in einer wissenschaftlichen Disziplin stiften könnte, in der Klarheit geschaffen zu haben man mit Recht Sabouraud zum hohen Verdienst anrechnet. Deshalb mußte der Versuch unternommen werden, den ersten Weg zu gehen, und ich habe mich, meine Herren, seit etwa $1^1/_2$ Jahren damit befaßt, für eine feinere Pilzbestimmung brauchbare Nährböden lediglich mit deutschen Reagenzien herzustellen. Einige Resultate dieser Untersuchungen will ich Ihnen hier vor Augen führen, an denen Sie sehen mögen, daß das Problem, mit deutschen Nährböden eine der internationalen Nomenklatur gerechtwerdende und genügend präzise Pilzbestimmung zu betreiben, vielleicht doch lösbar ist. Ich bin mir, wie ich gleich betonen will natürlich sehr wohl bewußt, daß meine Versuche noch nicht den wünschenswerten Grad der Vollkommenheit erreicht haben, und daß es noch vieler Arbeit bedürfen wird, um zum Ziele zu gelangen. Aber ich glaube doch, schon jetzt leidlich brauchbare Ergebnisse erzielt zu haben und es wagen zu dürfen, Ihnen verschiedenartige Pilzkulturen auf meinen Versuchsnährböden zu demonstrieren und Ihrem Urteil zu überlassen, ob Sie das darauf erzielte Wachstum der Dermatophyten für genügend charakteristisch halten zu zuverlässigen Artbestimmungen. Wie Sie wissen, verwendet Sabouraud eine Maltose brute, eine Rohmaltose, zu seinen Nährböden. Es gibt in Deutschland eine ganze Reihe von Fabriken, die sich mit der Produktion von Malzpräparaten befassen und Rohmaltose liefern können. Da die Leguminosen bzw. Cerealien, die für die Großproduktion von Maltose in Frage kommen, an Zahl nicht übermäßig groß sind, so lag durchaus die Möglichkeit vor, schließlich ein Produkt zu finden, das sich ebenso gut zur Herstellung von Pilznährböden eignet, wie die Maltose brute. Die Schwierigkeit des Problems liegt aber ganz besonders darin, daß das Charakteristische des Artenwachstumes der Pilze auf

Milieu d'épreuve wahrscheinlich nicht allein vom Maltosegehalt, sondern auch von den anderen Beimischungen wie z. B. der Dextrose, den Säuren, dem Fett- und Eiweißgehalt mit bestimmt wird. Hier bleibt nichts anderes übrig, als durch möglichst ausgedehnte, und reich variierte Herstellungsrezepte schließlich eine brauchbare Nährbödenzusammenstellung zu finden. Ich habe eine größere Zahl der verschiedensten deutschen Maltosepräparate ausprobiert und zeige Ihnen hier an Vergleichskulturen, daß manche Präparate sich anscheinend recht gut eignen.

(Folgt Demonstration verschiedener Trichophytonarten auf den Versuchsnährböden und Milieu d'épreuve nebeneinander.)

Ich werde diese Versuche so lange fortsetzen, bis ich Ihnen einige zuverlässige Vorschriften zur Verwendung für die Pilzbestimmung übergeben kann. Heute möchte ich Ihnen noch keine bestimmten Nährbödenrezepte mitteilen, weil ich die Versuche noch nicht für genügend durchgearbeitet und noch eines sorgsameren Ausbaues für bedürftig halte.

Abgesehen von diesen Versuchen, meine Herren, habe ich es für nützlich gehalten, Ihnen auch sonst noch einige Pilzarten zu zeigen, deren Demonstration sich einerseits wegen ihres seltenen Vorkommens, andererseits wegen ihrer schwierigen Züchtbarkeit lohnt. Ich meine hier in erster Linie die äußerst langsam wachsenden vom Tier stammenden großsporigen faviformen Trichophyten, bei denen man 3 Arten unterscheidet:

1. das Trichophyton faviforme album,
2. das Trichophyton faviforme ochraceum,
3. das Trichophyton faviforme discoides.

Ich glaube Ihnen, meine Herren, alle diese drei seltenen Arten zeigen bzw. Ihnen an Hand der Kulturen glaubhaft machen zu können, daß diese Sabouraudsche Artunterscheidung auf etwas schwachen Füßen steht, weil sich ganz offenbar Übergänge zwischen diesen Arten finden, bzw. die eine Art auch das Aussehen der anderen Art annehmen kann.

Noch einen anderen sehr seltenen Pilz kann ich Ihnen hier zeigen, der auch in die Gruppe der makrosporoiden Ektothrix-Trichophyten gehört, nämlich ein Trichophyton equinum, das von einem stark entzündlichen Hautherd eines viel mit Tieren umgehenden jungen Mannes stammt. Sabouraud hat diesen Pilz im ganzen nur 3 mal beobachtet.

Wie ich Ihnen vorhin bei den faviformen Trichophyten schon sagte, bin ich durch eine Reihe von Beobachtungen gegen die Berechtigung der Artunterscheidungen mancher Hautpilze etwas skeptisch geworden. Eine dieser Beobachtungen ist so merkwürdig, daß ich sie Ihnen nicht vorenthalten kann. Aus einer stark entzündlichen Hauttrichophytie,



die sich bei einem 16jährigen Mädchen vom Lande in Form von ausgedehnten scharfrandigen hochroten typischen Trichophytieherden auf der Schulter und am Rücken darbot, züchtete ich von den Primärplatten, auf denen ich die Aussaat der Hautschüppchen vornahm, einige Kolonien gelbweiß wachsender Pilze heraus, die ich wegen der Langsamkeit des Wachstums zunächst als faviforme Trichophyten ansprach. Außer diesen Kolonien fand ich auch eine auffallend rotviolette Kolonie, die wie ein violaceum aussah. Ich impfte von beiden Kolonienarten ab und war nachher äußerst erstaunt, als auch die Überimpfungen aus den weißen Kolonien zum Teil violette Tochterkolonien ergaben, bzw. zum Teil weiße, in denen man einzelne violette Knöpfchen eingeschlossen sieht, wie Sie ja an dieser Kultur sehen. Die Abimpfungen von den violetten Kolonien ergaben immer nur violette Tochterkolonien. Der Befund ist also nicht so, daß fließende Farbübergänge vom weißen zum violetten Wachstum vorhanden sind, wie man sie etwa umgekehrt manchmal sieht, wenn ein Trichophyton violaceum nach allzu langer Fortzüchtung auf künstlichem Nährboden allmählich immer mehr an Farbe verliert, blasser und blasser und schließlich farblos wird; sondern hier tritt plötzlich sprungweise die Fähigkeit der Farbstoffbildung auf. Es ist meiner Ansicht nach gar nichts anderes möglich, als daß man dieses Phänomen, das ich nirgends in der Pilzliteratur, soweit ich sie studieren konnte, beschrieben fand, als Mutation deutet. Die weißen Kolonien haben morphologisch, wie Sie sich überzeugen können, auch ganz das charakteristische Aussehen der Violaceumkultur, nur daß sie keinen Farbstoff bilden. Es liegt deshalb kein Grund vor, hier den zufälligen Befund zweier verschiedener Pilzarten nebeneinander bei demselben Patienten anzunehmen, — was ja theoretisch an sich denkbar wäre; sondern es handelt sich offenbar um die Tatsache, daß aus einer menschlichen Trichophytie ein Pilz gezüchtet worden ist, der, ursprünglich farblos, ganz plötzlich, wie es zum Wesen der Mutation gehört, die Fähigkeit der Farbstoffbildung gewonnen hat. Nun erhebt sich die Frage, wie wohl dieser Pilz bestimmt worden wäre, wenn an ihm das Phänomen der Mutation nicht zur Beobachtung gelangt wäre, sondern wenn er sich „nur" in seinem farblosen Gewande präsentiert hätte. Ich behaupte, daß dann die Diagnose etwa auf Trichophyton acuminatum gelautet haben würde, einer dem Trichophyton violaceum allerdings sehr nahestehenden Art. Sie sehen, meine Herren, daß durch diesen Befund die Frage der Artunterscheidung der Pilze eine interessante Beleuchtung erfährt. Ich muß mir leider der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit wegen versagen, auf dieses Thema näher einzugehen und behalte mir vor, an anderer Stelle hierüber ausführlicher zu berichten.



51. Herr **Merk**-Innsbruck: **Über das Botanom.**

Ein Dermatologe, der es sich zur Aufgabe gemacht hat, die Biologie der Epithelzellen zu studieren, könne wohl kaum umhin — meint Vortragender —, sich irgendwelchen angeblich entarteten, aber lebenden Epithelzellen, also Krebszellen, z. B. jenen des geschlossenen Brustkrebses und seiner Ablagerungen in den zugehörenden Lymphknoten zuzuwenden. Durchsucht man frischen Saft der Oberfläche eines frisch angelegten Schnittes durch den Hauptherd oder die Ablagerungen in den Lymphknoten, kurz nachdem sie durch die Operation entfernt worden waren, so wird die Aufmerksamkeit von der vorgefaßten Aufgabe bald abgelenkt und geschwulstechten, deutlich pflanzlichen Gebilden und Bildungen zugeführt. Wenn man diese Spuren auch an Schnitten untersucht, so wird man mit Verwunderung gewahr, daß sich das Entstehen des Brustkrebses auf die Tätigkeit von Zellgruppen höherer Pflanzen zurückführen läßt.

Die Funde beim Brustkrebs veranlaßten den Vortr. auch andere Geschwulstarten auf diesen Punkt zu untersuchen und so zeigte es sich, daß auch die Geschwülste der Recklinghausenschen sogen. Neurofibromatose pflanzlichen Wesens sind.

Derartige, auf die Tätigkeit höherer (Samen-)Pflanzen zurückzuführende Geschwülste nennt Vortr. Botanome.

1. Vom Botanom des Brustkrebses bespricht Vort. nur solche Pflanzenspuren, die er zumindest in zwei verschiedenen Geschwulstfällen angetroffen hat. Diese sind:

1. Stärkekörner.

Sie finden sich sowohl im Hauptherd wie in den ergriffenen Lymphknoten jeweils sehr spärlich und in kleinen Nestern. Ihre Natur ließ sich durch ihr Aussehen, ihr Verhalten im polarisierten Lichte und dem Jod gegenüber unzweideutig feststellen. Ihre Form ist, gleichgiltig, aus welchem Brustkrebs man sie herausgefischt hat, stets dieselbe: Schwach eiförmige, fast kreisrunde flache Scheiben. Die Maße sind $51\,\mu : 30\,\mu$ (die bisher größten aufgefundenen), auch $27\,\mu : 25\,\mu$ bis herab zu $17\,\mu : 10\,\mu$; selbst solche von $3\,\mu$ in allen Maßen. Ihre Dicke wechselt und entspricht der Größe. Die größten messen bis etwa $5\,\mu$. Das Dickenmaß ist schwer festzustellen, weil die Scheiben im Saft der Fläche nach liegen und ihre Seitenansicht nur vorübergehend auf wenige Sekunden zeigen, wenn man sie herumkollern macht. Die kleinsten Körner sind etwa dreiseitigen Pyramiden ähnlich geformt.

Ihre Geschwulstechtheit wird besonders dann klar, wenn man sie von den Geschwulstzellen umbacken findet, was nicht zu den Seltenheiten gehört. Sie haben den bekannten, den Stärkekörnern eigentüm-

lichen Glanz, der dem der Fetttropfen so ähnlich ist, daß man sie, da sie einerseits im Brustkrebs spärlich vorkommen, und da man anderseits auf ihr Vorkommen durchaus nicht gefaßt sein kann, bisher sicherlich ruhig für Fetttropfen gehalten hat. Nur der etwas mattere Glanz und die schwach eiförmige Gestalt müssen stutzig machen. Läßt man zu den Safttropfen, ohne die paar Körner aus dem Gesichtsfeld zu verlieren, Weingeistlösung von Sudan III zufließen, so färben sich wohl alle Fetttropfen rot, die Gebilde aber, die man ihres Aussehens wegen nicht für Fetttropfen gehalten hatte, bleiben ungefärbt. Diese Erscheinungen waren es, die den Vortr. zur Vermutung gelangen ließen, Stärkekörner vor sich zu haben. Er ließ nun Lugol zufließen. Durch die entstehenden Strömungsstrudel wurden die augenblicklich sich bläuenden Scheiben herumgewirbelt und nun konnte man sehen, daß sie nicht kugelige Tropfen, sondern flache Scheiben waren.

Alle Stärkescheiben, die aus den verschiedensten Brustkrebsen zur Anschauung gebracht werden konnten, hatten den Bildungskern in der Mitte und die Schichtung ist eine einfache. Weiß man einmal, daß im Krebssaft Stärkekörner vorkommen, dann erblickt man auch bei engen Blenden ohne weiteres die Streifung. Besonders deutlich wird sie, wenn man verdünnte Lugollösung verwendet hatte. Das typisch blau gewordene Korn ist nicht nur strahlig, sondern auch schalig gestreift. Da Stärkekörner ihr Doppellichtbrechungsvermögen auf Zusatz von Jod einbüßen, so muß man, ehe man zur biochemischen Jodfärbung schreitet, die Nikols anwenden. Sie zeigen dann das bekannte Johanniterkreuz. Oder, bei eingeschaltetem Rot erster Ordnung die Farben blau und gelb in derselben Richtung, wie zu Vergleichszwecken unter denselben Achsenlagen eingelegte Aufschwemmung von Stärkekörnern, z. B. der Fisolen oder der Gerste.

Vortr. weist darauf hin, daß Pianese (Beitrag zur Histologie und Ätiologie des Carcinoms, in Zieglers Beiträgen, Erstes Supplementheft, 1896, auf Tafel IV, Abb. 2, Stelle *c*) bereits ein augenscheinliches, aber nicht erkanntes Stärkekorn aus einem Brustkrebs abgebildet hat.

Der Fund geschwulstechter Stärkekörner im Brustkrebs, namentlich in den ergriffenen Lymphknoten, muß blitzartig den Weg erhellen, den die weitere Erforschung des Wesens des Brustkrebses einzuschlagen hat. Namentlich ist von der Anwendung des in der Gewebelehre der Pflanzen so ausgebildeten mikrochemischen Verfahrens viel zu erwarten. Die gebräuchlichen Härteflüssigkeiten sind zwar nicht imstande, alle bei Pflanzen vorkommenden Stoffe naturgetreu zu erhalten. Dennoch könne man Schnitte durch Brustkrebs oder seine Ablagerungen in den Lymphknoten zu einigen solcher Zwecke verwenden. So waren es zunächst die in den Schnitten erkennbaren Pigmente, denen Vortr. seine Aufmerksamkeit zuwendete. Hierunter



2. Ein schwarzes Pigment.

Schwarzen Pigmentkörnern begegnet man im frischen Safte in Zellen, die aus gewissen Reaktionen vollste Lebenskraft bekunden. Sie werden also in ihnen erzeugt. Safttropfen eignen sich aber zur mikrochemischen Untersuchung des Pigmentes deswegen nicht, weil es nur spärlich vorhanden und bei Zuströmen der Probeflüssigkeiten nicht im Gesichtsfelde zu behalten ist. Besser eignen sich hierzu Schnitte, wenn in ihnen die Pigmentnester besonders deutlich getroffen sind. Vortr. macht darauf aufmerksam, daß dem mikrochemischen Verhalten nach zweierlei schwarze Pigmente zu unterscheiden sind. Er beschreibt aber nur das Verhalten einer Sorte, weil er die andere bislang nur in einem Falle gefunden hat. Es möge also von dieser zweiten, bisher nur einmal gefundenen Sorte vorläufig nicht weiter die Rede sein.

Während man im duchfallenden Lichte die kugeligen schwarzen Körner, deren größte kaum 1,5 μ im Durchmesser haben und deren kleinste wie Staub im Schnitte liegen, zwar deutlich aber nicht in erheblicher Menge vorfindet, ist man durch den Anblick im Dunkelfeld durch ihre Unzahl an in Harz, weniger an in Glyzerin eingeschlossenen Präparaten aufs äußerste überrascht. Dort blenden sie durch schneeweißen Glanz. Nur die größeren Körner glänzen braun, etwa in der Farbe der Roßkastanien.

Beträufelt man einen Schnitt mit 9 proz. Kalilauge — man achte auf diesen Sättigungsgrad —, so werden im durchfallenden Lichte die Körner alsbald flaschengrün. Die Farbe geht auf die allernächste Umgebung über und verrät nun die auch früher nicht oder schwer oder nur im auffallenden Lichte gesehenen Farbstoffmassen. Der Farbstoff löst sich offenbar durch 9 proz. Kalilauge. Nach Stunden vergeht die Färbung. Im Dunkelfeld ist der grün gewordene Farbstoff nunmehr kaum oder nur mit Mühe zu sehen und hat eine leicht gelbliche Tönung. Bringt man Schnitte, an denen die grüne Farbe schon deutlich geworden ist, rasch in Wasser, in dem man schleunigst die Lauge auswäscht und beträufelt neuerlich den neuerlich auf ein Tragglas gebrachten Schnitt mit einer Säure (Vortr. verwendete schwache Schwefel-, Essig-, Salz- oder Salpetersäure), so wird die grüne Farbe fuchsrot. Aus dem Farbstoff läßt sich Berlinerblau nicht darstellen; er kann also für eisenfrei gehalten werden. Es läßt sich nicht angeben, welchem Farbstoff die beschriebenen Eigenschaften zukommen. Vortr. verweist darauf, daß es ein organischer Farbstoff sein muß. Da seine Eigenschaften der Pigmentchemie des Menschen oder der Säugetiere fremd sind, so müssen sie einem pflanzlichen Farbstoff zugeschrieben werden.

Viel deutlicher begründet

3. ein gelber Farbstoff die Botanomnatur des Brustkrebses. Er entpuppt sich als ein Karotin.



Gelber und, wie man nachträglich feststellen kann, eisenhaltiger Farbstoff findet sich im Brustkrebshauptherd und den Ablagerungen der Lymphknoten bekanntlich recht häufig vor und stammt offensichtlich vom Hämoglobin her.

Anderseits erzeugen bekanntermaßen Pflanzenzellen gelbe Farbstoffe, von denen eine Gruppe unter dem Sammelnamen „Karotin" eingehender studiert ist. Karotin ist ein steter Begleiter des Chlorophylls, und ebenso häufig wie dieses. Vortr. prüfte daher, wo immer er im Brustkrebs auf gelbe Massen stieß, ob sie einerseits immer die Eisenreaktion gäben und ob sie nicht anderseits mit gesättigter reiner Schwefelsäure die typische Blaufärbung des Karotins zeigten.

Aber schon ohne diese Reaktionen, bei einfacher aber genauer Besichtigung gelber und offenkundig von Hämoglobin stammender Farbstoffmassen fielen dem Vortr. ab und zu im durchfallenden Lichte eingesprengte Stellen und Nester auf, die durch eine wärmere Tönung ihres Gelb oder durch eine mahagonibraune Beifärbung die Aufmerksamkeit erregen müssen. Die Aufmerksamkeit verwandelt sich in Erstaunen, wenn man dieselben Stellen in einem guten und starken Dunkelfeld aufsucht. Der beargwöhnte Farbstoff ist dann grün, das oft dicht beiliegende Hämosiderin nicht.

Es scheint, daß diese Doppelfärbigkeit des Karotins selbst den Botanikern noch unbekannt ist; wenigstens konnte Vortr. in der ihm zur Verfügung gestandenen Literatur ihre Beschreibung ebensowenig finden, als aus Anfragen bei Botanikern. Nimmt man aber ein gelbes Blütenblatt einer Sonnenblume, zerzupft es in Glyzerin in dünnste Teile und bringt sie ins Dunkelfeld, so leuchten die dünnen Stellen deutlich grün auf. Außer dieser Übereinstimmung zeigt das eigentümliche Gelb des Brustkrebses noch das bekannte und kennzeichnende Karotinschwefelsäurefarbenspiel: Es wird auf Zusatz von reiner gesättigter Schwefelsäure recht bald indigoblau.

Vortr. fand das Karotin in Schnitten durch verschiedene Brustkrebse teils anscheinend gelöst und die betreffende Stelle durchtränkend, teils in abgeschlossenen kugeligen Räumen von 35 μ bis 40 μ im Durchmesser als Kristallnadelhaufen, die im polarisierten Lichte bei gekreuzten Nikols schwach aber deutlich aufleuchteten. Es fiel auf, daß in dem Geschwulstbereiche, in dem Vortragender das Karotin in Schnitten sah — man kann ihm auch im Safte begegnen —, sich keine Zellkerne darstellen ließen und eine krümelige, offenbar breiartige Masse den Bereich erfüllte.

4. Ein grüner Farbstoff.

Wo so viele pflanzliche Spuren vorkommen, dort wird man kaum umhin können, einen allfälligen deutlich grasgrünen Farbstoff für Chlo-



rophyll zu halten, namentlich, wenn er in einem oder mehreren Belangen Chlorophylleigenschaften kundgibt.

Solch grünen Farbstoff fand Vortr. bisher nur in zwei Brustkrebsen. Beide Male im Verlauf einiger Wochen Ende 1918. Seither nicht mehr. Das erstemal in einem krebsigen Achsellymphknoten. Der Fund traf ihn so ahnungslos — er war zugleich die erste Pflanzenspur, die sich aufdeckte —, daß er ihn nicht so sorgfältig durchprüfen konnte, als es der Fund verdiente. Vortr. wußte damals noch nichts vom Vorkommen der Stärke und der anderen Pflanzenspuren, so daß er zunächst in der Richtung von Thallophyten suchte. Es konnte nur festgestellt werden, daß der Farbstoff geschwulstecht, in Fetttropfen von etwa 20 μ Durchmesser gelöst war oder in unregelmäßig geformten blättrigen Schollen vorkam, die 8 μ bis 12 μ maßen.

Das zweitemal fand er ihn in einem Hauptherd und in einem dazugehörenden Lymphknoten. Seit Beginn 1919 hatte Vortr. äußerst spärliche Gelegenheit, frische Brustkrebse zu untersuchen und mußte sich mit der Aufarbeitung des bis dahin gesammelten geringen Materiales begnügen. Ihm fehlt weiters eine Vorrichtung zu spektralanalytischen Untersuchungen; Umstände, die es verständlich machen mögen, wenn Vortr. nur höchst schwerwiegende Gründe, aber nicht volltriftige Beweise dafür vorbringen kann, daß jener grüne Farbstoff unwiderleglich Chlorophyll sei.

Eine besondere, mit freiem Auge erkennbare Färbung fiel ihm am frischen Anschnitte durch den Lymphknoten nicht auf. Anders erging es im zweiten Falle. An der Schnittfläche durch den Hauptherd war nahe dem Pectoralis mitten in einem weißlichen, gleichförmig aussehenden Felde ein Pfropf durchschnitten gewesen, etwa von der Größe eines derben Mitessers. Seine Farbe war bräunlichgrün, wie olivfarbig. Ohne genauere Untersuchung hätte man ihn für einen in Zersetzung begriffenen Blutpfropf halten können. Vortr. steckte eine Uhrmacherlupe auf und sah bei seitlichem Druck den Pfropf vorquellen. Er spießte ihn mit reiner Nadel auf und gab ihn in einen, zuvor auf seine Reinheit durchgesehenen Tropfen physiologischer Kochsalzlösung. Darin zerstieb er zum größten Teil. Er setzte sich der Hauptsache nach aus einer großen Menge verschieden großer grasgrüner Fetttropfen zusammen. Außerdem enthielt er grüne Schollen von genau derselben Beschaffenheit, wie sie Vortr. in dem Lymphknoten des ersten Falles gesehen hatte. Auf Zusatz von Weingeist verschwand das Grün. Auf Zusatz von Sudan III-Weingeistlösung wurden die zuvor grünen Tropfen rot.

Es hatte sich also jeweils um äußerst geringe, leicht zu übersehende Spuren gehandelt, an denen nicht allzuviele mikrochemische Prüfungen vorgenommen werden konnten.



5. Bastfasern.

Aus dem eben besprochenen Pfropfe kamen auch zwei unwiderleglich geschwulstechte Bastfasern zum Vorschein, die von den grünen Tropfen sowie von Geschwulstzellen dicht behangen waren. Die Anhängsel lösten sich erst unter dem Züsatz der zur Prüfung zugesetzten Flüssigkeiten los. Sie waren glashell. Keine war geradlinig. Jede war 13 μ breit. Die Enden der einen lagen 0,9 mm, die der anderen 0,65 mm voneinander entfernt. Sie waren der Länge nach kaum merklich gestreift und durch die Mitte zog ein feiner dünner Kanal, so fein, daß er an manchen Stellen unterbrochen zu sein schien. An keiner einzigen Stelle der Fasern ließ sich Luft erblicken.

Bastfasern bleiben auch am gehärteten Objekte erhalten. Es ist aber zu den größten Zufällen zu rechnen, wenn man ihrer an Schnitten ansichtig wird. Denn, sind sie der Länge nach getroffen, so findet man sie ihrer Dünne wegen nur an einem, höchstens an zwei Nachbarschnitten, wenn man sie nicht überhaupt übersieht. Und sind sie der Quere nach getroffen, so sind sie sehr schwer, fast unmöglich zu erkennen. Trotzdem besitzt Vortr. einen Schnitt durch einen Brustkrebs, der auch vorgezeigt wurde, an welchem zwei knapp nebeneinander liegende Bastfasern mit deutlichen Tüpfeln und ihrer enormen Doppellichtbrechung fast quer, etwas schräg getroffen sind. Sie liegen, von Bindegewebe umschlossen und von Blut strotzenden Kapillaren umsponnen.

II. Die Botanome der Recklinghausenschen Hautgeschwülste.

Während die Pflanzenspuren des Botanoms beim Brustkrebs auf eine monokotyle Pflanze hinweisen, zeigen die bei der sogenannten Neurofibromatose gefundenen Spuren auf eine dikotyle Pflanze hin. Sie sind bereits in Nr. 31 der Mezinischen Klinik vom 1. August 1920 genauer beschrieben, so daß Vortr. hier nur das etwas ausführlicher hervorheben möchte, was sich seit der Zeit jener Veröffentlichung hinzufügen läßt.

Soweit sich die Frage für jeden, der sich mit ihrer Untersuchung oder Nachuntersuchung beschäftigt, aufschließt, muß man annehmen, daß dem Urkeime des Fremdgewebes, sobald er sich in einem ihm zusagenden Menschen- (allenfalls vielleicht auch Tier- ?)Gewebe festgesetzt hat und entwickelt, je nach den Stoffen, die von ihm ausgehen, und je nach dem Widerstand, den das besiedelte Gewebe und das besiedelte Individuum entfalten kann, entgegengearbeitet wird. In dem Mangel eines völligen Ausgleiches der gegenseitigen Kräfte liegt die Fähigkeit des Keimes, zum Teil sich zu vermehren, zum Teil zu vergehen. Da im allgemeinen aus botanischem Bildungsgewebe jedwede pflanzliche Gewebsart hervorgehen kann, so läßt sich auch in einer Geschwulst nie voraussetzen,



welche pflanzliche Gewebsart an einer bestimmten Stelle des Botanoms zu erwarten ist. Das eine Mal bleibt es beim unentwickelten Epithelzellen ähnlichen Keimgewebe, das andere Mal bildet sich in einem kleinen Neste Karotin. Hier bauen sich ein paar Dutzend Stärkekörner aus, dort eine oder zwei Bastfasern. An einer Stelle wird das Bildungsgewebe, kaum entstanden, vom Körper ertötet, an anderer Stelle wuchert es als solches weiter, ohne sich differenzieren zu können.

Bei der Untersuchung der Recklinghausenschen Hautgeschwülste hat der große Zufall — wie Vortr. betont — es gefügt, daß er so rasch auf eingesprengte geschwulstechte Nester von erträglich gut ausgebildeten und eben erkennbaren geformten Pflanzenspuren, wie Parenchymzellen, Blattspaltöffnungen, Bastfasern, eine Steinzelle, Palisadenzellen, Blattepithelien, Kristalldrüsenzellen, pflanzliche Spiralgefäße stieß. Vortr. zeigt im Projektionsapparate Schnitte mit einigen der aufgezählten Gebilde. Man könne unübersehbare Reihen von Schnitten durch solche Hautgeschwülste aufmerksamst durchmustern, ohne etwas anderes zu sehen, als jene rätselhaften Zellkerne, deren Spindelform zuliebe man annimmt, sie seien Kerne von Faserzellen oder ihnen gehörten Fasern zu.

Bei solcher großen Seltenheit des Vorkommens, der Kleinheit der Nester und der außerordentlichen Schwierigkeit, derartige nicht voll entwickelte Pflanzenzellspuren als solche zu erkennen, sei nicht zu erwarten, daß die Erkenntnis des wahren Wesens der Recklinghausenschen Hautgeschwülste allzubald Gemeingut werde. Vortr. suchte daher einen gangbareren Weg. Er handelte in folgender Erwägung: Die aufgefundene Stärke, das Karotin, der schwarze Farbstoff beim Brustkrebs wiesen darauf, daß die Pflanze in dem Botanom von der Freiform die Eignung behalten hatte, im Menschenkörper auch ihre gewohnten Stoffe zu erzeugen. Es brauche dabei noch gar nicht zur Differenzierung der Bildungszelle gekommen zu sein. Die Aufschließung solcher Stoffe war von der Anwendung mikrochemischen Verfahrens zu erwarten. In der Tat gibt es eine Reaktion, die schon mit freiem Auge wahrzunehmen ist, die den Vortr. bisher noch nie im Stiche gelassen hat und die sehr leicht auszuführen ist.

Beträufelt man nämlich Schnitte durch eine gewisse, Brustwarzen ähnliche Sorte Recklinghausenscher Hautgeschwülste, die in Weingeist gehärtet waren — andere standen dem Vortr. bisher nicht zur Verfügung, ebensowenig ein ungehärtetes Gewebe von einem frischen Fall — mit reiner gesättigter Schwefelsäure, so färben sich nach wenigen Augenblicken die Geschwulstmassen bläulich- bis bräunlichviolett. Gibt man so gewordene Schnitte in reichliches Wasser und wäscht die Schwefelsäure durch oftmaliges Herumschwenken mit einer Glasnadel aus, so verschwindet das Violett und die Stellen werden leicht gelblich. Träu-



felt man nunmehr etwa 5 proz. Kali- oder Natronlauge oder Ammoniak in das Wasser, so werden die Stellen schwefel- bis apfelsinengelb. Das ist ein Farbenspiel, das kein menschliches Gewebe darbietet. Insbesondere das leimgebende Bindegewebe und die Nerven nicht, was deswegen hervorzuheben ist, weil man diese Geschwülste auf Wucherung einer der beiden Gewebssorten zurückführen will. Das Farbenspiel ist aber eine in das Gebiet der Chemie des Belebten gehörende Erscheinung. Da es dem Menschengewebe fremd ist, so weist es um so mehr in das Gebiet der Botanik, als durch Schwefelsäure in gleicher Art angewendet gerade bei Pflanzenstoffen manchmal recht eigenartige Färbungen hervorgerufen werden.

Vortr. belegte das Gesagte vielfach durch Projektion von Präparaten oder nach Präparaten naturgetreu ausgeführten Bildern.

Der erste — so schloß Vortr. —, der den zuvörderst nicht allgemein geglaubten Nachweis gebracht hat, daß Pflanzen — Hyphomyzeten — beim Menschen eine Krankheit — den Favus — erzeugen können, wenn sie sich auf ihm anzusiedeln vermögen, war der deutsche Forscher Schönlein. Die vom Vortr. besprochenen Ergebnisse mögen dartun, daß die deutsche Forschung mit Schönlein eine aussichtsreiche Bahn betreten hat.

52. Herr Siemens-Breslau: **Über ungewöhnlich ausgebreitete Xanthomatose ohne Hypercholesterinämie.**

M. H.! Ich möchte Ihnen die Moulagen und Photographien eines 21 jährigen Fabrikarbeiters demonstrieren, der seit 2 Jahren an einem Xanthoma tuberosum multiplex leidet. Die Anamnese ist ohne Besonderheiten. Am klinischen Bilde ist vor allem bemerkenswert, daß das Leiden eine ganz ungewöhnliche Ausbreitung zeigt: es ist nicht nur die Haut in größerer Ausdehnung erkrankt, sondern es sind auch befallen die Mammillen, die Lippen, die Conjunctiven, der harte Gaumen, die Tonsillen, die hintere Rachenwand und selbst der Larynx. Frei, oder fast frei, sind eigentlich nur die Akren, nämlich Nasenspitze, Ohrmuscheln, Hände und Füße. Besonders stark befallen sind auch Hals und Gesicht; die wulstige xanthomatöse Infiltration von Wangen, Stirn, Augenbrauen und Lidern macht das Antlitz des Patienten geradezu zu einer Facies leontina. Histologisch bietet der Fall keine Besonderheiten; wir fanden überall reichlich Xanthomzellen und Xanthomriesenzellen mit ihrem doppelbrechenden Inhalt. Am klinischen Bilde ist noch auffallend, daß das Leiden unseres Patienten besonders am Beginn unserer Beobachtung eine recht große Ähnlichkeit mit dem Xanthoma diabeticorum hatte, vor allem wegen des starken Hervor-



tretens der entzündlichen Erscheinungen und der subjektiven Beschwerden (Schmerzen, Jucken). Es fand sich aber keine Spur von Diabetes. Überhaupt war das Ergebnis der inneren Untersuchung völlig negativ. Auch die verschiedenen Proben auf alimentäre Glykosurie und die Galaktoseprobe hatten ein negatives Resultat.

Der Fall ist aber nicht nur interessant wegen seiner ungewöhnlichen Ausbreitung und wegen des Fehlens jedweder interner Komplikation, sondern er hat auch, wie uns scheint, eine gewisse prinzipielle Bedeutung für unsere Auffassung von der Genese des Xanthoms. Wir fanden nämlich bei der Untersuchung des Blutes, die dankenswerter Weise Herr Priv.-Doz. Rosenthal von der Med. Klinik in Breslau ausführte, daß das Cholesterin im Blute unseres Patienten nicht vermehrt war. Diesem Befunde möchten wir darum einen besonderen Wert beilegen, weil die Untersuchungen mehrmals, in größeren Zeitabständen ausgeführt wurden, und weil in der Zeit, in welche die Blutuntersuchungen fielen, ein allmähliches Fortschreiten des xanthomatösen Prozesses mit Sicherheit zu konstatieren war; davon werden Sie sich an den Photographien und Moulagen leicht überzeugen können. Es liegt hier also der Fall vor, daß bei einer multiplen Xanthomerkrankung die Hypercholesterinämie im Stadium progressionis fehlt. Die Hypercholesterinämie ist also keine obligate Bedingung für die Xanthombildung bei der multiplen tuberösen Xanthomatosis, und wir kommen bei der Erklärung der Genese des Xanthoms nicht aus ohne die Annahme einer Konstitutionsanomalie bestimmter Zellen und Zellkomplexe im Sinne einer gesteigerten Cholesterophilie derselben, also einer gesteigerten Affinität zu Cholesterinfettsäureestern.

Zum Schluß möchte ich noch mitteilen, daß ich auch den im Xanthom befindlichen gelben Farbstoff untersucht habe. Die gelbe Farbe der Xanthome wird nicht durch die Cholesterinester bedingt, sondern durch besondere Pigmente, die zu der Gruppe der Lipochrome gehören, und die sich aus der Xanthommasse unschwer extrahieren lassen. Die Menge der Lipochrome war in den Xanthomen allerdings auffallend gering; die Xanthommasse enthielt nur etwa halb soviel Lipochrom wie das Unterhautfett unseres Patienten. Aber nicht nur die relative Menge an Lipochromen, auch deren absolute Menge war nicht groß, denn der Lipochromgehalt im Unterhautfett unseres Patienten entsprach vollkommen den normalen Durchschnittswerten. Die Hauptrepräsentanten der Lipochrome, das Carotin und das Xanthophyll, waren beide sowohl im Unterhautfett als in der Xanthommasse vertreten, und zwar fand ich in beiden mehr Carotin als Xanthophyll. Dieser Unterschied war aber in der Xanthommasse geringer: die Xanthome enthielten also relativ mehr Xanthophyll als das subcutane

Fett. Ob diesem Befund eine prinzipielle Bedeutung zukommt, läßt sich natürlich erst entscheiden, wenn eine größere Anzahl anderer Xanthomfälle in analoger Weise untersucht worden sind.

---

53. Herr **Siemens**-Breslau: **Über seltenere und kompliziertere Vererbungsmodi bei Hautkrankheiten.**

In der Dermatologie spielt die Vererbung eine besonders große Rolle. Die Anwendung der modernen vererbungstheoretischen Betrachtungsweise ist deshalb gerade in unserem Spezialfach in besonders hohem Maße berechtigt, und die verschiedenen Modalitäten der Vererbung lassen sich gerade an dermatologischen Beispielen besonders anschaulich demonstrieren.

Die moderne Vererbungslehre, die unter dem Zeichen Mendels steht, hat gleichsam eine ganz neue Denkweise in unsere Vorstellungen von der Erblichkeit gebracht. Es ist aber nicht schwer, sich in diese Denkweise und damit in das Wesen des Mendelismus hineinzufinden, wenn man sich nur erst einmal die Bedeutung zweier Begriffspaare klargemacht hat; ich meine erstens das Begriffspaar „homozygot-heterozygot“, zweitens das Begriffspaar „dominant-rezessiv“. Vor allem müssen wir uns daran gewöhnen, uns als Grundlage eines erblichen Merkmals und folglich auch einer erblichen Krankheit nicht einfach eine Erbanlage vorzustellen, sondern vielmehr stets ein Erbanlagenpaar, dessen einer Paarling vom Vater, dessen anderer von der Mutter stammt. Habe ich nun von meinem Vater irgendeine normale Erbanlage zu einem bestimmten Merkmal erhalten, und ist der dazugehörige Paarling, der von meiner Mutter stammt, gleichfalls normal, so bin ich homozygot („gleichanlagig“) in bezug auf das betreffende Merkmal, und zwar homozygot-gesund. Habe ich eine bestimmte Krankheitsanlage von meinem Vater und die gleiche Krankheitsanlage von meiner Mutter empfangen, so bin ich homozygot-(„gleichanlagig“-)krank. Habe ich aber von meinem Vater eine Krankheitsanlage ererbt, während der entsprechende, von meiner Mutter stammende Anlagenpaarling normal ist, so bin ich heterozygot („verschiedenanlagig“) in bezug auf die betreffende Krankheit.

Manche Krankheitsanlagen haben nun bei heterozygotem Vorhandensein (also bei ihrem Zusammentreffen mit einem gesunden Anlagepaarling des anderen Elters) die Fähigkeit, jenen gesunden Erbanlagenpaarling zu überdecken: die heterozygoten, verschiedenanlagigen Individuen sind dann manifest krank. Andere Krankheitsanlagen dagegen werden bei heterozygotem Vorhandensein regelmäßig von ihrem gesunden Anlagenpaarling überdeckt: die heterozygotem Individuen sind dann äußerlich gesund. Man unterscheidet danach dominante



(„überdeckende") und rezessive („überdeckbare" oder „überdeckte") Krankheitsanlagen. Hat z. B. ein Kind von seinem Vater die Anlage zur Epidermolysis bullosa simplex geerbt, während der entsprechende mütterliche Anlagenpaarling normal ist, so ist es trotz seiner Heterozygotie, seiner Verschiedenanlagigkeit, ein Epidermolytiker; denn einer alten Erfahrung gemäß verhält sich die Epidermolysisanlage der Regel nach dominant, überdeckend: die Epidermolysis bullosa simplex ist also eine dominante Erbkrankheit. Empfängt aber jemand von seinem Vater die Anlage zu Xeroderma pigmentosum und von seiner Mutter einen gesunden diesbezüglichen Anlagepaarling, so bleibt er trotz des vorhandenen pathologischen Anlagepaarlings äußerlich völlig gesund, da die Xerodermaanlage erfahrungsgemäß rezessiv ist, d. h. also von ihrem gesunden Anlagepartner überdeckt wird. Nur wer von Vater und Mutter die Xerodermaanlage ererbt, wer also in bezug auf diese krankhafte Anlage homozygot, gleichanlagig ist, wird von dem Xeroderma genannten Leiden auch wirklich befallen: das Xeroderma pigmentosum ist also eine rezessive Erbkrankheit. Näher kann ich auf die Grundlagen der Vererbungslehre hier nicht eingehen, sondern muß diesbezüglich auf meine „Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungspathologie" (Springer, Berlin 1921) verweisen.

Dominante Vererbung bei Hautkrankheiten ist schon seit langem bekannt. Der dominante Vererbungsmodus deckt sich ja zu einem großen Teil mit dem, was man früher „direkte" Vererbung nannte, und er zieht deshalb, wo er vorhanden ist, die Aufmerksamkeit besonders leicht auf sich. Ich möchte darum auf die dominante Vererbung hier nicht eingehen, und nur als typische Beispiele für diesen Modus die Epidermolysis bullosa simplex, die Keratosis palmaris et plantaris, die Porokeratosis und die Aplasia pilorum intermittens anführen.

Viel weniger hat bisher die rezessive Vererbung bei den Hautkrankheiten Beachtung gefunden. Ich habe jedoch vor kurzem im Archiv für Dermatologie dargelegt, daß auch sie durchaus nicht so selten ist, wie es bisher scheinen mochte. Ich möchte deshalb auch die rezessive Vererbung hier übergehen und nur wieder ein paar besonders charakteristische Beispiele nennen: Xeroderma pigmentosum, Ichthyosis congenita, Erythrodermie ichthyosiforme congénitale, Epidermolysis bullosa dystrophica und Albinismus universalis.

Gleichfalls nur kurz streifen möchte ich hier die geschlechtsabhängige Vererbung, da ich die Bedeutung dieses Vererbungsmodus für die Dermatologie auch schon an anderer Stelle dargelegt habe. Das Geschlecht wird nach den Lehren der experimentellen Vererbungsbiologie — wenigstens bei allen Säugetieren — durch eine besondere Erbanlage bestimmt, die sog. geschlechtsbestimmende Erbeinheit, die beim Weibe homozygot, beim Manne heterozygot vorhanden ist. Be-



findet sich an dieser Erbeinheit eine krankhafte Erbanlage, so reden wir von geschlechtsgebundener Vererbung. Dermatologische Beispiele für diesen Vererbungsmodus sind die Anidrosis, wie sie z. B. Wechselmann beschrieben hat, die Keratosis follicularis mit Hypotrichosis von Laméris und wahrscheinlich ein Fall von weißer Haarlocke am Hinterhaupt, der von Pearson, Nettleship und Usher publiziert worden ist. Die geschlechtsgebundenen Krankheitsanlagen sind beim Weibe häufiger vorhanden als beim Manne. Sind jedoch bei einem erblichen Leiden die krankhaften Anlagen über beide Geschlechter gleichmäßig verteilt, und kommt eine Geschlechtsabhängigkeit nur dadurch zustande, daß bei dem einen Geschlecht die Manifestation der betreffenden Erbanlage unterdrückt wird, so reden wir von geschlechtsbegrenzter Vererbung. Die nach diesem Modus erblichen Krankheiten können auf das männliche oder auf das weibliche Geschlecht begrenzt sein. Ein Beispiel für den ersteren Fall bietet die Ichthyosis der Familie Lambert, ein Beispiel von Begrenzung auf das weibliche Geschlecht die Keratosis palmaris et plantaris von Ballantyne.

Die besprochenen Vererbungsarten hatten zu einem großen Teil das Gemeinsame, daß von einer Erbanlage eine krankhafte Eigenschaft abhängig war. In mehreren der genannten Beispiele waren jedoch von einer Erbanlage mehrere krankhafte Eigenschaften abhängig, so z. B. in den Fällen von Wechselmann und Laméris, denn hier traten im ersten Fall Anidrosis, Hypotrichosis und Zahndefekte in Korrelation miteinander auf, während in dem anderen Keratosis follicularis mit Hypotrichosis und Degeneratio corneae kombiniert war. Man kann diese Art der Vererbung, weil hier viele phänotypische Merkmale gemeinsam vererbt werden, als polyphäne („vielmerkmalige") Vererbung bezeichnen. Die polyphäne Vererbung kommt aber nicht nur bei geschlechtsgebundenen Dermatosen vor, wie es die beiden soeben angeführten Beispiele waren, sondern sie kann auch bei jeder anderen Vererbungsart angetroffen werden. Ein charakteristisches Beispiel für Polyphänie („Vielmerkmaligkeit") bei dominanter Vererbung hat vor kurzem H. Fischer mitgeteilt. Er beobachtete in 5 aufeinanderfolgenden Generationen das Zusammenvorkommen von Keratosis palmaris et plantaris mit Hyperidrosis palmarum et plantarum, Hypotrichosis, onychogryphotischen und onycholytischen Veränderungen und kolbenförmiger Verdickung der Endphalangen an Fingern und Zehen. Für Polyphänie bei rezessiven Krankheiten bietet der Albinismus universalis ein gutes Beispiel; seine Kombination mit Augenstörungen verschiedener Art ist zu bekannt, als daß ich hier näher darauf eingehen müßte.

In manchen Fällen kann man darüber im Zweifel sein, ob die Auffassung als polyphäne, „vielmerkmalige" Vererbung berechtigt ist. Erbt sich z. B. in einer Familie Keratosis palmaris et plantaris zusammen

mit Hyperidrosis palmarum et plantarum fort, so kann man sagen, beide Leiden seien doch nur Symptome einer einheitlichen Affektion. oder das eine sei gar nur eine Folge des anderen. Schwieriger ist schon eine derartige Erklärung, wenn die verschiedenen Anzeichen eines erblichen Leidens an differenten Körperteilen lokalisiert sind, wenn z. B. Hypotrichose des Kopfes mit Nageldystrophien in Korrelation miteinander vererbt werden. Aber auch hier kann man einwenden, daß es sich eigentlich nur um ein pathologisches Merkmal handele. etwa um eine „Schwäche" der Epidermis, die sich an den verschiedenen Anhangsgebilden der Haut zugleich manifestiert. Es gibt jedoch in der Dermatologie auch Beispiele von sicherer polyphäner Vererbung, d. h. von einem Vererbungstypus, bei dem uns ein genetischer Zusammenhang zwischen den verschiedenen, in Kombination miteinander vererbten Anomalien rätselhaft bleibt. Das gilt z. B. für den erwähnten Fall von H. Fischer; denn hier bestanden neben den Anomalien des Ektoderms, nämlich Keratosis palmaris, Hypotrichosis und Onychodystrophien, auch Trommelschlägelbildungen an Fingern und Zehen, die, wie das Röntgenbild auswies, durch Knochenveränderungen bedingt waren. Die Auffassung dieses Falles als polyphäne („vielmerkmalige") Vererbung ist also nach dem Stande unserer derzeitigen Kenntnis tatsächlich die einzig gegebene.

Aber es können nicht nur mehrere Eigenschaften von einer Erbanlage, es kann auch eine pathologische Eigenschaft von mehreren Erbanlagen abhängig sein. Das instruktivste Beispiel hierfür bildet die schwarze Hautfarbe des Negers. Wäre diese Pigmentierung nur von einem Erbanlagenpaar abhängig, so müßten aus der Kreuzung von Mulatten wieder teils weiße, teils schwarze Individuen „herausmendeln". Das ist jedoch nicht der Fall. Andererseits ist es aber auch nicht richtig, daß, wie man früher geglaubt hat, durch Kreuzung von Negern und Weißen eine in bezug auf die Hautfärbung konstante Bastardbevölkerung entsteht. Vielmehr ist ein Teil der Kinder aus Mulattenehen der Regel nach wesentlich dunkler als der dunklere, ein anderer Teil wesentlich heller als der hellere Elter. Eine Aufspaltung findet also, wenn auch in geringerem Maße, zweifellos statt. Diese Tatsache ist nur zu verstehen, wenn man mit Davenport die Annahme macht, daß die schwarze Hautfarbe des Negers durch mehrere, gleichsinnig wirkende, sich gegenseitig verstärkende, bei der Vererbung voneinander mehr oder weniger unabhängige Erbanlagenpaare bedingt wird.

Die vielanlagige, poly-ide Vererbung[1]) spielt auch in der Dermatopathologie eine Rolle. Denn wir müssen sie als Hilfshypothese heranziehen zur Erklärung der außerordentlichen Unregelmäßigkeit, die wir im Vererbungsgang so vieler Hautmißbildungen antreffen, z. B. der

[1]) Id = Erbanlage.



Hemmungsbildungen (Hasenscharte), der Atavismen (Polythelie, Halsfistel) und mancher Naevi. Der Vererbungsgang dieser Anomalien müßte durchsichtiger sein, wenn hier die Manifestation nicht einerseits vielleicht von Außenfaktoren, andererseits von gleichzeitig wirkenden Erbfaktoren beeinflußbar wäre. Diese Anomalien können deshalb vererbungstheoretisch in Analogie gestellt werden zu den Fällen von familiärer Häufung extremer Begabung, bei denen gleichfalls das Zusammenwirken vieler verschiedener Erbanlagen zur Erklärung herangezogen werden muß.

Schließlich möchte ich noch auf eine Möglichkeit der Vererbung hinweisen, mit der man besonders das gleichzeitige Auftreten von Gicht, Diabetes und Fettsucht bei verschiedenen Mitgliedern derselben Familie zu erklären versucht hat. Man hat sich hier die Vorstellung gemacht, daß eine pathologische Erbanlage je nach den gerade wirkenden Außenbedingungen und je nach der Art der übrigen gerade vorhandenen Erbanlagen, sich bei dem einen Individuum als Gicht, bei dem anderen als Diabetes, bei dem dritten als Fettsucht äußern kann. Auch für diesen Vererbungstypus, dessen Möglichkeit nicht bestritten werden kann, und den man logischerweise als heterophäne („verschiedenmerkmalige") Vererbung bezeichnen müßte, lassen sich Beispiele aus dem Gebiete der Dermatologie heranziehen. Vor allem möchte ich hier an die tuberöse Sklerose erinnern; in der Familie der mit diesem Leiden Behafteten findet man ja nicht selten das sog. Adenoma sebaceum (ohne sonstige sichere Zeichen von Hirnsklerose) oder gehäufte Naevi verschiedener Art, oder Geschwulstbildungen an Herz und Nieren, so daß die hypothetische Auffassung, hier läge verschiedenartigen phänotypischen Eigenschaften eine einheitliche, in ihrer Manifestation wandelbare Erbanlage zugrunde, wohl mindestens ebenso große Berechtigung hat wie bei der Trias: Gicht, Diabetes, Fettsucht.

Ganz besonders kompliziert werden die Erblichkeitsverhältnisse vieler Leiden dadurch, daß das Leiden in der einen Familie nach diesem, in der anderen nach jenem Modus vererbt wird. Ich habe schon mehrfach darauf hingewiesen, daß dieser Erscheinung, die bisher eigentlich unbeachtet geblieben ist, anscheinend eine prinzipielle Bedeutung zukommt. Auch bei den Hautkrankheiten scheint das Nebeneinandervorkommen verschiedener Erblichkeitsmodi bei einem mehr oder weniger einheitlich erscheinenden Krankheitssyndrom nichts Seltenes zu sein. So kennen wir von der Epidermolysis bullosa dominante, rezessive und geschlechtsabhängige Formen; bei der Keratosis palmaris et plantaris und beim Albinismus localisatus scheint es ebenso zu sein. Dominante und rezessive Formen nebeneinander scheinen auch bei der Hypertrichosis, der Hypotrichosis und der Ichthyosis vulgaris vorzukommen.



Ich möchte aber auf diese Dinge hier nicht näher eingehen, sondern nur das Vorgetragene zu dem Schluß zusammenfassen, daß die Dermatologie bezüglich der Erblichkeitsmodi ihrer Leiden einen Formenreichtum erkennen läßt, der so groß ist, daß sie in dieser Hinsicht hinter keinem anderen Spezialfach der Medizin zurückzustehen braucht.

---

54. Herr **Lewandowsky** †-Basel: **Zur Impetigofrage.**

Die Impetigofrage gehörte vor ca. 20 Jahren zu den meist diskutierten in der Dermatologie. Damals erschienen im Zeitraum von einem Jahr 6 umfangreiche Arbeiten über dieses Thema, in denen beinahe ebenso viele verschiedene Ansichten über die Ätiologie des Leidens aufgestellt wurden. Diese sind: 1. der Erreger der Impetigo ist ein besonderer Kokkus (Unna und Schwendter-Trachsler, Kaufmann-Blaschko), 2. Staphylokokken sind die Erreger (Kreibich, Matzenauer), 3. die Impetigo ist eine Streptokokkenkrankheit (Sabouraud), 4. Staphylo- und Streptokokken zusammen erzeugen das Bild der Impetigo (Scholtz und Raab). In den Jahren 1903—1907 habe ich dann an der Jadassohnschen Klinik in Bern 100 Impetigofälle untersucht und bin zur Bestätigung der Sabouraudschen Lehre (die Impetigo, eine Streptokokkenkrankheit) gekommen. Spätere Untersuchungen aus der Berner Klinik (Cole, Hofmann, Frl. Model und Ehrlich) haben dasselbe Ergebnis gehabt. Es war dann in der Literatur über die Impetigofrage ziemlich still geworden, ohne daß allerdings unsere Untersuchungen wesentliche Beachtung gefunden hätten. Denn in den dermatologischen Lehrbüchern herrschte nach wie vor die größte Verwirrung, und in der bakteriologischen Literatur wurden unsere Arbeiten überhaupt ignoriert (s. d. betr. Kapitel in Kolle-Wassermann oder Kolle-Hetsch). Erst im vorigen Jahr ist dann wieder zu diesem Thema eine neue Arbeit erschienen, die Arbeit von Flehme aus der Herxheimerschen Klinik und dem Neisserschen Institut in Frankfurt.

Flehme konnte bei Untersuchungen von 55 Fällen stets Streptokokken nachweisen und konnte mit Reinkulturen das Krankheitsbild wiedererzeugen. Er fand auch auf normaler Haut in 15% der Fälle (bei Impetigokranken in 85% auf der nicht erkrankten Haut) Streptokokken, die ebenfalls im Impfversuch Impetigo verursachten; ja einmal gelang es ihm durch bloße Skarifikation der Haut eines nicht impetigokranken Streptokokkenträgers eine Impetigo hervorzurufen. Die Arbeit bringt also eine vollkommene Bestätigung meiner Berner Untersuchungen. Inzwischen aber bin ich durch neuere Untersuchungen gezwungen worden, selber meine Ansicht über die Ätiologie der Impetigo etwas zu revidieren.



Es waren vor allem 3 Momente, die mich veranlaßten, die Impetigofrage mit der Antwort „die Impetigo ist ein für allemale eine Streptokokkenkrankheit" für noch nicht gelöst zu halten. Erstens hatte ich in meiner Berner Arbeit schon einen Fall erwähnt, der nur als atypische Impetigo zu diagnostizieren war, bei dem aber durch wiederholte Untersuchungen nur Staphylokokken nachgewiesen werden konnten. Derartige Fälle sind später an der Jadassohnschen Klinik noch mehrfach beobachtet worden (Frl. Model und Ehrlich). Jadassohn hat deswegen damals schon in seiner Pyodermiearbeit eine seltene und atypische Form, die „Impetigo contagiosa s. vulgaris staphylogenes" aufgestellt und sie in Beziehung zum Pemphigoid der Säuglinge und zur Ritterschen Dermatitis exfoliativa neonatorum gebracht. Diese Zusammenhänge sind dann durch mehrfache Beobachtungen erhärtet worden (z. B. Hofmann, Tamm). Zweitens bleiben die positiven Impfresultate mit Staphylokokken bestehen, wie sie besonders Kaufmann und Kreibich erzielt haben. Es scheint mir aber doch nicht angängig ohne weiteres anzunehmen, daß diese Autoren mit Mischkulturen gearbeitet haben. Zu betonen ist aber, daß es sich bei den von ihnen erzeugten Läsionen eigentlich nicht um typische Impetigokrusten, sondern um große seröse Blasen gehandelt hat. Drittens ist die von Jadassohn an das Licht gezogene japanische Publikation von Dohi und Kurita (resp. K. und Sh. Dohi) von prinzipieller Bedeutung. Danach kommt in Japan einmal eine epidemisch und sporadisch auftretende Impetigoform mit serösen Blasen und dünnen Krusten vor, bei der nur Staphylokokken gefunden werden (nach Dohi Staphylococcus pyogenes albus), außerdem eine allgemein verbreitete Form, die unserer gewöhnlichen Impetigo entspricht und streptogener Natur ist.

Ich habe dann meine Untersuchungen wieder aufgenommen, als ich mit Einrichtung einer Hautpoliklinik an der Arningschen Abteilung des Allgem. Krankenhauses Hamburg-St. Georg ein an Impetigo ungewöhnlich reiches Material in die Hände bekam. Und zwar gab den eigentlichen Anstoß zu neuen Untersuchungen die Beobachtung, daß in diesem Material relativ zahlreiche Fälle vorkamen, die nach ihren klinischen Erscheinungen beträchtlich von dem Bild meiner Berner Fälle abwichen, die aber trotzdem nur als Impetigo diagnostiziert werden konnten. Als Kulturverfahren verwandte ich weiter die von mir angegebene Methode des Ausstriches auf Schrägagar mit feiner Platinnadel, die vor den Sabouraudschen Pipettenkulturen voraushat, einen Einblick in das quantitative Verhältnis von Staphylo- und Streptokokken zu ermöglichen. In jedem Fall wurde von 2—4 typischen Läsionen abgeimpft. Ich konnte im ganzen 284 Fälle untersuchen, mußte aber dann die Arbeit wegen Einrückens zum Militär und der später folgenden Übersiedelung nach Basel liegen lassen. In Basel



erwies sich eine Fortsetzung wegen auffälliger Spärlichkeit des Impetigomaterials als unmöglich. Und so blieben meine Zahlen unveröffentlicht, bis mich die Flehmesche Arbeit anregte, sie hier kurz wiederzugeben.

Im ganzen untersucht: 284 Fälle.

Kulturergebnis:

Streptokokken rein:	98 Fälle
Streptokokken ++ Staphylokokken +:	65 „
Streptokokken + Staphylokokken +:	15 „
Streptokokken + Staphylokokken ++:	16 „
Streptokokken +:	194 Fälle
Staphylokokken rein:	90 Fälle.

Diese Tabelle macht auf den ersten Blick den Eindruck, als ob es sich um eine kontinuierliche Reihe mit allen Übergängen von „Streptokokken rein“ bis zu „Staphylokokken rein“ handle. In Wirklichkeit ist dieses nicht der Fall. Um das zu beweisen, müssen aber drei Fragen beantwortet werden.

1. Sind die Fälle mit Reinkultur von Streptokokken von jenen, bei denen sich ausschließlich Staphylokokken finden, klinisch verschieden? Diese Frage ist unbedingt zu bejahen. Streptokokken- und Staphylokokkenimpetigo, wie wir sie vorläufig kurz nennen wollen, stellen zwei vollkommen verschiedene klinische Typen dar.

Bei der Streptokokkenimpetigo ist das Bläschenstadium rasch vorübergehend, so daß häufig ja in der Mehrzahl der Fälle Bläschen überhaupt nicht zu demonstrieren sind. Falls sie vorhanden sind, so sind sie meist klein, dünnwandig, oft schlaff und rasch getrübt; häufig haben sie einen geröteten Hof. Die Krusten sind dick, von gelber bis gelbbrauner Farbe, manchmal auch blutig tingiert, meist von einem geröteten Hof umgeben. Sie konfluieren häufig zu größeren Herden, besonders in der Umgebung des Mundes. Die Hauptlokalisation ist das Gesicht. Nach Abheilung der Krusten bleiben oft noch monatelang sichtbare rote Flecke zurück.

Die Staphylokokken-Impetigo zeigt viel häufiger das primäre Krankheitselement als solches erhalten, nämlich prall gespannte seröse Bläschen, meist auf nicht geröteter Haut. Die Krusten sind dünn, „serös“ durchsichtig. Manche Fälle lassen überhaupt die Tendenz zur Krustenbildung vermissen; es bilden sich dann große, schlaffe, peripherwärts sich ausdehnende Blasen. Dies geschieht besonders am Rumpf und an den Extremitäten. Überhaupt hat die Staphylokokkenimpetigo mehr die Neigung, außer dem Gesicht auch andere Körperteile zu ergreifen. Im Gesicht selbst tritt sie meist in sehr zahlreichen über das ganze Gesicht disseminierten Herden auf. Nach Abheilung derselben bleiben häufig bräunlich pigmentierte Flecken zurück. — Circinäre Formen kommen bei beiden Impetigokrankheiten vor, sind jedoch bei



der Staphylokokkenimpetigo ungleich häufiger als beim Streptokokkentypus.

2. Wie verhalten sich die Fälle, die Streptokokken mit Staphylokokken in Mischkultur enthalten?

Hier ist zunächst darauf hinzuweisen, daß ja auch unter diesen Fällen diejenigen, bei denen die Streptokokken gegenüber den Staphylokokken in überwältigender Majorität sich finden, weitaus überwiegen (65: 31). Allgemein aber kann die Frage folgendermaßen beantwortet werden: Die Fälle, in denen sich Streptokokken und Staphylokokken in Mischkultur finden, verhalten sich klinisch wie die reine Streptokokkenform.

3. Welches ist die Bedeutung der Staphylokokken in diesen Mischfällen? Diese Frage wäre erst einwandfrei durch zahlreiche Impfexperimente zu entscheiden. Bei meinen Berner Untersuchungen ist es nur einmal geglückt, mit Staphylokokken von Streptokokkenimpetigo eine seröse Blase im Impfversuch zu erzeugen. Später bei einer Anzahl von Versuchen, die ich in Basel aufgeführt habe, ist mir ein ähnliches Resultat nicht wieder begegnet, sondern die Impfungen ergaben nur ganz unspezifische Läsionen, Rötungen, kleine Bläschen und Pusteln. Diese Tatsache beweist aber nichts, da auch die Impfungen mit Streptokokken keineswegs regelmäßig angehen, sondern eine gewisse Disposition der Versuchsperson voraussetzen. Hier können nur ganz große Versuchsreihen zu einem einwandfreien Ergebnis führen. — Einstweilen möchte ich annehmen, daß die Staphylokokken bei der Streptokokkenimpetigo nur die Rolle einer gewöhnlichen Sekundärinfektion spielen, wie sie fast bei allen exsudativen Hautkrankheiten vorkommt. In dieser Annahme bestärkt mich die Beobachtung, daß ich manchmal in Läsionen, die mit Reinkulturen von Streptokokken experimentell erzeugt waren, nach einigen Tagen neben diesen auch Staphylokokken fand. Das von Sabouraud aufgestellte Gesetz, daß die Staphylokokken in den von ihnen erzeugten Läsionen stets in Reinkultur bleiben, daß dagegen Streptokokkenläsionen häufig von Staphylokokken sekundär infiziert werden, scheint seine Richtigkeit zu haben.

Wenn nun aber der Kulturbefund von Streptokokken und Staphylokokken klinisch verschiedenen Krankheitsbildern entspricht, so muß es auch umgekehrt möglich sein, schon durch den klinischen Befund die Diagnose auf den Erreger zu stellen. Ja es muß, um die Berechtigung der Aufstellung von zwei besondern Impetigoformen zu beweisen, diese Probe auf das Exempel geradezu verlangt werden. Diesen Versuch habe ich an meinem Hamburger Material gemacht. Ich habe jedesmal bei Aufnahme des Falles neben dem kurzen klinischen Befund bereits eine ätiologische Diagnose eingetragen und dann diese nach 1—2 Tagen mit dem Resultat der Kulturen verglichen. In einer Anzahl von Fällen,



besonders zu Beginn meiner Untersuchungen mußte ich allerdings die Diagnose offen lassen. Das Resultat gibt folgende Zusammenstellung wieder:

Klinische Diagnose: Impetigo streptogenes 184 Fälle
davon Streptokokken +: 177 Fälle
Staphylokokken rein: 7 Fälle

Klinische Diagnose: Impetigo staphylogenes 61 Fälle
davon Staphylokokken rein: 52 Fälle
Streptokokken +: 9 Fälle

Keine klinische Diagnose: 39 Fälle
davon Streptokokken +: 8 Fälle
Staphylokokken rein: 31 Fälle.

Wir sehen also in der ersten Rubrik, welche die mir seit langem bekannte klinische Form der Streptokokkenimpetigo enthält, eine relativ geringe Anzahl von Fehldiagnosen (ca. 4%). Höher ist die Zahl der falschen Diagnosen bei der zweiten Gruppe, in der die mir von Anfang an weniger geläufigen Formen von Staphylokokkenimpetigo zusammengefaßt werden (ca. 15%). Würde ich meine ganzen Protokolle hier veröffentlichen, so würde sich allerdings zeigen, daß diese Irrtümer besonders in die erste Zeit der Untersuchungen fallen und später seltener werden. Die klinischen Eigenschaften der Staphylokokkenimpetigo wurden mir eben erst allmählich vertraut. So überwiegen auch in der dritten Gruppe (Fälle ohne Diagnose) die Staphylokokkenfälle ganz erheblich (31 von 37). Die undiagnostizierten Fälle nehmen dann ebenfalls im Laufe der Untersuchungen ab.

Es geht also aus diesen Zusammenstellungen hervor, daß sich Staphylo- und Streptokokkenimpetigo sehr wohl klinisch diagnostizieren lassen. Wenn wir bedenken, wie oft eine rein klinische Differentialdiagnose zwischen ätiologisch so weit entfernten Krankheiten wie Lues und Tuberkulose überhaupt unmöglich ist, und wie häufig wir hier zu den bakteriologischen Methoden unsere Zuflucht nehmen müssen, so kann uns die Zahl der Fehldiagnosen in obiger Tabelle kaum besonders hoch erscheinen. Ich glaube also, daß der Beweis für das Vorkommen zweier klinisch voneinander zu trennender Impetigoformen, von denen die eine durch Staphylokokken, die andere durch Streptokokken hervorgerufen wird, vollkommen geglückt ist.

Nachdem die klinischen Unterschiede beider Formen bereits erörtert worden sind, bleibt noch übrig, über ihr epidemiologisches Verhalten ein paar Worte zu sagen.

Die Impetigo streptogenes entsteht sehr häufig autochthon, d. h. ohne daß der Patient mit einem andern Erkrankungsfalle in Berührung gekommen ist nur dadurch, daß der Patient sich bei einer vorhandenen juckenden Hautaffektion (Pediculi capitis, Ekzem u. a.) mit den



kratzenden Nägeln seine eigenen Streptokokken in die Haut inokuliert. Das Vorhandensein von Streptokokken auf der normalen Haut ist ja seit den Untersuchungen von Sabouraud, Frédéric u. a. allgemein bekannt und ist neuerdings wieder von Flehme bestätigt worden. Demgegenüber scheint es sich bei der Impetigo staphylogenes häufiger um eine Ansteckung von Fall zu Fall zu handeln. So habe ich bei Erwachsenen mehrfach Fälle von Impetigo staphylogenes der Bartgegend gesehen, von denen man den bestimmten Eindruck hatte, daß die Übertragung in der Rasierstube erfolgt sei. Die Impetigo streptogenes scheint überall gleich verbreitet zu sein, während das Vorkommen der Staphylokokkenimpetigo örtlich außerordentlich große Verschiedenheiten aufweist. Daraus erklärt sich auch der Umstand, daß Flehme offenbar nur Fälle der Streptokokkenimpetigo zu Gesicht bekommen hat. Ich habe ja schon auf die Verschiedenheit des Materials in Bern und in Hamburg hingewiesen. Die Staphylokokkenimpetigo tritt nicht ganz selten in kleinen Epidemien auf. Auch das mehrfach beobachtete gehäufte Vorkommen von Pemphigoidfällen resp. Dermatitis exfoliativa Ritter in der Praxis einer Hebamme (z. B. Fall von Hedinger) weist auf den ausgesprochenen kontagiösen Charakter der Staphylokokkenimpetigo hin. Daß mit dieser das Säuglingspemphigoid ätiologisch identisch ist, konnte ich in Hamburg in 15 Fällen dieser letzteren Erkrankung bestätigen, die sämtlich Staphylokokken in Reinkultur gaben. Streptokokken habe ich seit meinen Berner Untersuchungen bei dieser Krankheit nie wieder gefunden. Dagegen ist anderseits der enge Zusammenhang von Impetigo streptogenes und Ekthyma von allen Nachuntersuchenden immer wieder hervorgehoben worden. Es handelt sich hier tatsächlich nur um verschiedene Lokalisationen desselben Prozesses. Das Streptokokkenekthyma ist übrigens eine der häufigsten Hautkrankheiten im Kriege gewesen, wenn es auch vielfach als Furunkulose diagnostiziert wurde, ja sogar als neue bisher unbekannte Hautaffektion beschrieben worden ist.

Noch nicht ganz geklärt ist die rein bakteriologische Seite der Impetigofrage. Die Streptokokken der Impetigo lassen sich nach ihren Kultureigenschaften in keiner Weise von Streptokokken aus anderen Erkrankungen (dem Streptococcus erysipelatos longus nach der Schottmüllerschen Einteilung) unterscheiden. Die langsamere Säuerung des Mannitlackmusagar, die Flehme für die Impetigostreptokokken gefunden hat, reicht zu einer Differenzierung sicher nicht aus. Obwohl sich nun die erregenden Streptokokken der Impetigo und des Erysipels ganz gleich verhalten, habe ich niemals in vielen hundert Fällen aus einer Impetigo ein Erysipel entstehen sehen. Außer der Hautaffektion bewirken die Impetigostreptokokken höchstens Lymphdrüsenschwellungen, die in einzelnen Fällen zu Vereiterung kommen und dann kulturell den Strepto-

kokkus in Reinkultur zeigen (Jadassohn). — Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Staphylokokkenimpetigo. Mir ist kein Fall bekannt, wo aus einer solchen eine Furunkulose hervorgegangen wäre, oder wo umgekehrt eine Impetigo im Anschluß an eine Furunkulose entstanden wäre. Trotzdem haben auch hier die bakteriologisch-differentialdiagnostischen Untersuchungen versagt trotz der Bemühungen Unnas und Kaufmanns, deren Impetigokokkus nach unseren heutigen Kenntnissen eben doch nur als ein Staphylokokkus angesehen werden kann. Auch serologisch durch Agglutination ist mir bei meinen Berner Untersuchungen eine Trennung der Staphylokokken von Impetigo, Ekzem und Furunkel nicht geglückt. Damit soll keineswegs ausgesprochen sein, daß es sich nicht schließlich doch um verschiedene Arten handelt. Aber unsere heutigen Methoden genügen jedenfalls nicht, um solche aufzustellen, und das einzige, was wir sagen können, ist, daß die einzelnen Stämme z. B. von Impetigo und Furunkel ihre spezifische Virulenz für die menschliche Haut ziemlich konstant festzuhalten scheinen.

Zum Schluß noch ein Wort zur Nomenklatur. Wenn wissenschaftlich-systematisierende Namengebungen Aussicht hätten, sich in der ärztlichen Sprache einzubürgern, so würde ich unbedingt für den Jadassohnschen Vorschlag eintreten, die hierhergehörigen Krankheitsbilder als „Streptodermia“ resp. als „Staphylodermia superficialis impetiginosa“ zu bezeichnen. Nun ist aber gerade der Name „Impetigo“ so populär, daß alle Bemühungen vergeblich sein werden, ihn auszurotten. Leider herrscht aber, besonders in der Dermatologie keineswegs, Klarheit darüber, was als Impetigo bezeichnet werden soll. Ich glaube, daß wir die Impetigo ganz allgemein als eine Hautaffektion definieren sollten, die primär mit klaren Bläschen oder Blasen beginnt, welche die Neigung haben, sich in Krusten zu verwandeln. Nach dieser Definition würde dann gleich die sog. „Impetigo Bockhart“ ausscheiden, die ja weiter nichts ist als eine eitrige Staphylokokkenfollikulitis, und die in direktem Zusammenhang zum Furunkel steht, dagegen mit der Impetigo, auch unserer „Impetigo staphylogenes“ nichts zu tun hat. Es würde nicht schwer sein, diesen Namen durch die Bezeichnung „Follikulitis staphylogenes“ zu verdrängen, da die „Impetigo Bockhart“ den Ärzten keineswegs besonders geläufig ist. Es bliebe dann eine seltene Affektion, die sog. „Impetigo herpetiformis“, die nach unserer Definition erst recht keine Impetigo ist, mit der aber einstweilen die Dermatologen sich so gut abfinden mögen, wie sie können.

Für die gewöhnliche echte Impetigo ist die Verwirrung dadurch gesteigert worden, daß Unna in bester Absicht den an sich sehr guten Namen „Impetigo vulgaris“ eingeführt hat. Diese ist dann bald mit der früheren sog. „Impetigo contagiosa“ gleichgesetzt worden, bald sind



beide als zwei verschiedene Krankheitsbilder beschrieben worden. Und es gibt heute kaum zwei Lehrbücher, die in der Darstellung des Kapitels „Impetigo" übereinstimmen. An sich würde nach dem epidemiologischen Verhalten der Name „Impetigo vulgaris" für die Streptokokkenimpetigo, der Name „Impetigo contagiosa" eher für die Staphylokokkenform passen. Aber da auf diese Weise die Verwirrung nicht aufhören würde, scheint es mir richtig, in der Nomenklatur hier wie ja auch sonst überall auf das ätiologische Moment das Gewicht zu legen. Man kann dann beide Formen als „Impetigo contagiosa s. vulgaris" mit dem Zusatz „streptogenes" oder „staphylogenes" benennen (Jadassohn), aber noch besser wäre es, die nichtssagenden Beiwörter „contagiosa" und „vulgaris" ganz fortzulassen und nur von einer „Impetigo streptogenes" und einer „Impetigo staphylogenes" zu sprechen. Für den Unterricht und die gegenseitige Verständigung wäre es jedenfalls eine wesentliche Erleichterung.

55. Herr **Galewsky**-Dresden: **Über Keratodermia maculosa disseminata symmetrica palmaris.**

Im Jahre 1910 haben unter diesem Namen Buschke und Fischer in der Iconographia dermatologica, Heft 5, einen Fall einer sehr seltenen Hauterkrankung beschrieben, bei dem auf vollkommen normaler Haut sich über 200 kleine, 1—4 mm große, runde oder ovale oder polygonale Efflorescenzen an den Flachhänden und Fußsohlen befanden. Die kleinen Knötchen waren in der Mitte gedellt, scharf begrenzt, ragten plattenförmig über die Umgebung, zeigten aber keine Ansammlung von Hornmassen oder erweiterten Schweißdrüsenausführungsgängen. Die Delle zeigte oft einen durch durchscheinende Papillargefäße hervorgerufenen bläulichen Farbenton. Histologisch fanden Buschke und Fischer eine gleichmäßige Verdickung der Epithelschicht bei normalem Verhornungsprozeß, ohne jede Keratose. Die Papillen erstreckten sich birnenförmig bis in die Cutis und hatten auf die Cutispapillen Druck ausgeübt. Die Keratohyalinschicht war um einige Lagen verbreitert, Schweißdrüsenausführungsgänge waren im Zentrum der Knötchen nicht nachweisbar, sie zeigten keine abnormen Erscheinungen.

Nach diesen Autoren hat Vörner im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1911 unter dem Namen Helodermia simplex et annularis 6 Fälle publiziert, und er kommt dabei zu folgenden Schlüssen. Es gibt nach ihm zwar keine echten Hühneraugen an den Händen, dagegen kommen an Händen und Fingern unscheinbare, fast regelmäßig gedellte Knötchen vor, die entweder allein bleiben oder zahlreich auftreten, oder sich annulär entwickeln können. Die Affektion Vörners ist nicht hereditär.



Histologisch findet sich Vermehrung des Bindegewebes der Cutis mit geringfügiger, chronisch entzündlicher perivasculärer Zellinfiltration, eine ausschließlich sekundäre, durch den Prozeß der Cutis bedingte Verdickung des Epithels mit zentraler Abschuppung der Hornschicht. Vörner meint, daß seine Affektion am ehesten mit den Clavis von Hebra-Kaposi in Zusammenhang zu bringen ist, er glaubt aber, daß seine Gruppe besonders abzutrennen sei, und hat sie deshalb als hühneraugenähnliche Erkrankung als Helodermia simplex oder als Helodermia annularis, je nach ihrem äußeren Verlauf, beschrieben.

Im Jahre 1912 hat dann Brauer noch eine besondere Form des hereditären Keratoms (Keratoma dissipatum hereditarium palmare et plantare) im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis[1]) beschrieben. Bei seiner Erkrankung handelt es sich um eine in zwei Generationen bei den männlichen Mitgliedern der Familie vorkommende Hyperkeratose beider Hände, die durch das Auftreten fast symmetrisch angeordneter, stecknadelkopf- bis pfennigstückgroßer, oft von mehr oder minder breitem, hyperkeratotischem Wall umgebenen Horneinlagerungen charakterisiert ist. Die zentralen, hyperkeratotischen Stellen sind als die primären, die flächenhafte Hyperkeratose als sekundäre Bildung aufzufassen. Die Affektion unterscheidet sich von den Buschkeschen und Vörnerschen Fällen durch die Heredität und durch das Auftreten flächenhafter Horneinlagerungen neben einzelnen stecknadelkopfgroßen kleinen Stellen.

Ich selbst sah meinen Patienten zuerst im Jahre 1911, als er mich wegen einer seit 15 Jahren bestehenden Affektion aufsuchte (die Erkrankung besteht also zirka 25 Jahre, der Patient ist jetzt 70 Jahre alt). Er gab damals an, daß es sich bei ihm um eine Erkrankung handelte, die allmählich mit einzelnen Knötchen aufgetreten sei; die Knötchen hätten sich nach und nach vermehrt, ohne daß es besonders auffallend gewesen sei, erst mit der Zeit sei ihm diese Zunahme zum Bewußtsein gekommen, und erst im Jahre 1911 sei diese Zunahme außerordentlich stark geworden. Ob sich einzelne von den Knötchen wieder zurückbildeten, konnte Patient damals nicht angeben. Die Affektion fand sich bei keinem anderen Familienmitglied, vor allem bei keinem der Eltern oder Großeltern. An beiden Händen zeigten sich in die normale Haut eingebettet weit über 100 etwa 2—5 mm große epidermale Efflorescenzen: die kleinen waren kaum als Pünktchen erkennbar, die größeren hoben sich deutlich von der Haut ab. Der Farbenton der Knötchen ist ein leicht weißlich-gelblicher, die Form derselben ist rundlich, an einzelnen von ihnen sieht man deutlich eine im Zentrum befindliche flache, dellenförmige Einsenkung. Diese Delle ist namentlich bei den älteren Formen deutlich zu konstatieren. An diesen größeren Gebilden ist keine abnorme

[1]) Bd. **114**, S. 212.




Hyperkeratose zu sehen, ebenfalls fehlen erweiterte Schweißdrüsenausführungsgänge. Die Form der Knötchen ist teils rundlich, teils oblong oder polygonal. Alle Knötchen liegen in vollkommen normaler Haut und zeigen keine Entzündungserscheinungen, keinen erythematösen Hof, sie fühlen sich beim Darüberstreichen wie eingelagerte



Abb. 1. Erkrankung im Jahre 1911.

Körnchen oder Knoten an. Irgendwelche annuläre oder kreisförmige Anordnungen fehlen vollständig. Sonst ist auf der Haut auf beiden Händen nichts Pathologisches zu sehen, wie sich aus beifolgender Moulage ergibt. An beiden Händen sind die Knötchen ungefähr gleichmäßig verteilt, an den Fußsohlen fehlen dieselben gänzlich. Die Nägel sind normal gebildet, ohne jede krankhafte Veränderung; auch an der übrigen

Haut des Körpers zeigt sich nichts Krankhaftes. Eine mikroskopische Untersuchung konnte leider nicht gemacht werden, da Patient sich gegen eine Excision sträubte.

Sonst zeigten sich an den Fußsohlen keine derartigen Knötchen, es fehlten an diesen die kleinen, verhornten, hühneraugenähnlichen, bedellten Efflorescenzen völlig.

Die Behandlung bestand damals in energischer Salbenverabreichung in Verbindung mit Bädern und Röntgenbehandlung. Auf diese Röntgenbestrahlungen, die zuerst von mir und dann in Lausanne vorgenommen wurden, heilte die Affektion fast völlig ab, so daß Patient mir ein Jahr später seine Hände zeigen konnte ohne die geringsten derartigen hühneraugenähnlichen Efflorescenzen.

Im Jahre 1919 erschien Patient wieder bei mir und gab an, daß in den letzten Jahren ganz langsam die Hände wieder verhornt seien, und zwar hätten sich nicht nur einzelne Hornkegel auf der Haut erhoben, sondern diese Hornkegel seien auf einer verhornten Unterlage gewachsen. Das Hervorsprießen der Knötchen mache ihm jetzt keine Beschwerden, aber er leide unter der Verhornung der Hände, die ihm das Greifen und Zufassen erschwere.

Bei Betrachtung der Hände fand ich eine allgemeine symmetrische Keratodermie beider Hände mit einzelnen aufsitzenden flachen, hühneraugenähnlichen Gebilden. Die ganze Handfläche bis zu den Fingerspitzen ist derb verhornt. Diese derbe Verhornung tritt namentlich dann hervor, wenn Patient einige Tage nicht eingefettet hat. Die verhornte Haut ist uneben, besteht aus dicht aneinanderstehenden kleinsten Erhebungen und Tälern, zwischen denen sich vereinzelte tiefere Furchen, ab und zu sogar ein kleiner Riß vorfinden. Diese verhornte gelbliche Fläche ist gegen die gesunde Haut scharf abgegrenzt, aber ohne erythematösen Hof. Nur vereinzelt findet man kleinere, rötliche, erythematöse Fleckchen an der scharf abgegrenzten Peripherie. Auf dieser Fläche sitzen einzelne kleine und größere flache, hühneraugenähnliche, ab und zu gedellte Gebilde auf, die völlig denen entsprechen, wie sie zu Beginn der Erkrankung bereits vorhanden waren. Diese Knötchen sind farblos, leicht gelblich, zeigen kein bläulich durchschimmerndes Zentrum, aber einzelne einen erythematösen Hof und ähneln absolut hühneraugenähnlichen Gebilden. Sonst ist nirgends etwas Pathologisches zu finden. An beiden Fußsohlen finden sich an den dem Druck ausgesetzten Stellen etwas stärkere Hornmassen als sie bei normalen Füßen üblich sind; an diesen etwas stärker verhornten Stellen sind auf jedem Fuß ein oder zwei Hühneraugen zu sehen. An den Füßen würde man nicht an einen pathologischen Zustand denken, wenn man die Hände nicht gesehen hätte.

Die Behandlung bestand seit dieser Zeit in heißen Bädern, Salben, Kalilaugenpinselungen, Seifenwaschungen, kurz allen möglichen medi-



kamentösen Prozessen, ohne daß sich irgendeine wesentliche Änderung erzielen ließ. Beim Abschluß dieser Zeilen ist der Zustand fast derselbe; höchstens die Fingerspitzen erscheinen etwas gebessert, sonst besteht



Abb. 2. Erkrankung im Jahre 1921.

überall derselbe Zustand einer symmetrischen Keratodermie mit aufsitzenden vereinzelten, flachen, hühneraugenähnlichen Gebilden.

Überschaut man die ganze Literatur, die bis zum Jahre 1912 Buschke und Fischer, Vörner und Brauer in ihren Arbeiten eingehend erörtert

haben[1]) und die ich infolgedessen hier nicht noch einmal erwähnen will, so findet sich die merkwürdige Tatsache, daß jeder der einzelnen Fälle seine besonderen Eigenheiten hat und daß kein Fall direkt mit einem anderen verglichen werden kann. Es ergibt sich aber auch die interessante Tatsache, daß anscheinend keiner der Autoren seine Kranken, wie ich, 10 Jahre beobachten konnte, und weiterhin die auffallende Tatsache, daß ich bei meinem Kranken in den 10 Jahren alle die einzelnen Momentbilder, die die verschiedenen Beobachter gesehen haben, sehen konnte und sie als Entwicklungsbilder deuten kann. Wenn wir die ganzen Fälle noch einmal überschauen, so sind es insbesondere die Fälle von Hallopeau (Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1895, S. 480), Hallopeau und Gleisse (Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphiligr. 1891, S. 117), Beurmann und Gougerot (Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1905, S. 629), die eine ausgesprochene Ähnlichkeit mit meinem Falle zeigen. Hallopeau und Gleisse fanden auf dem Boden einer diffusen Keratose entstandene, punktförmige bis hirsekorngroße circumscripte Verhornungen, die von einem erythematösen Hof umgeben waren. Hallopeau wiederum stellte eine diffuse Keratodermie vor, die um die Schweißdrüsen herum ausgebildet war, in deren Poren sich Hornschuppen gebildet hatten, und deren Umgebung harte, hervorspringende Verhornung zeigte. Beurmann und Gougerot zeigten ebenfalls eine Kranke, die seit 20 Jahren auf dem Boden einer diffusen Keratodermie punktförmige Hyperkeratosen zeigte. Vergleichen wir dann noch den Buschke- und Fischerschen Fall, bei welchem sich dieselben Anfangserscheinungen wie bei unseren Fällen zeigten, so scheint es sich um eine Krankheitsgruppe zu handeln, welche beginnt mit dem Auftreten intradermaler Hornknötchen, die flache, hühneraugenähnliche Gebilde darstellen. Bei diesen Knötchen entwickelt sich allmählich infolge Dilatation vom Schweißdrüsenporus (?) eine zentrale Delle. Dieser Zustand besteht dann jahrelang, wird besser, heilt ab, wie es auch Beurmann und Gougerot beobachtet haben, und allmählich entwickelt sich eine symmetrische Keratodermie der ganzen Hand mit immer neu aufschießenden frischen Papelchen.

Wenn wir alle diese Fälle, von Buschke und Fischer bis zu meinem, vergleichen, so scheint es sich um eine Affektion zu handeln, die mit verschiedenen Variationen einhergehen kann. In der einen Beschreibung findet sich ein erythematöser Hof um die Hornkegelchen, bei einem anderen zeigen die hühneraugenähnlichen Gebilde eine blaurötliche Verfärbung durch das Durchscheinen der Papillargefäße usw. usw. Im allgemeinen ähneln sich die verschiedenen Bilder doch so, daß man diese in eine Gruppe, in die Gruppe der symmetrischen Keratodermien,

[1]) Die ausländische Literatur während des Krieges stand mir leider nicht zur Verfügung.

einordnen kann, und ich glaube, daß für diese Fälle der Name, den Buschke und Fischer vorgeschlagen haben: Keratodermia maculosa disseminata symmetrica palmaris et plantaris der richtigere ist.

Nur an eines muß man selbstverständlich bei meinem Falle noch denken, obgleich ich diese Deutung nicht für richtig halte: daß die Hyperkeratose durch die Röntgenbestrahlung allmählich entstanden ist. Die Affektion macht aber so gar nicht den Eindruck einer Röntgendermatitis oder einer Röntgenhyperkeratose, sondern zeigt so ganz das Bild der symmetrischen Keratodermie, daß ich glaube, diese Möglichkeit hier ausschließen zu müssen. Ich glaube, es handelt sich um eine interessante Gruppe symmetrischer, lokalisierter palmarer und plantarer Keratodermien, für die wir eine Ursache noch nicht kennen, und für die im Gegensatz zu dem Brauerschen Fall bisher eine Familienveranlagung nicht nachgewiesen worden ist. Welche Ursachen für diese Erkrankung in Frage kommen, läßt sich zur Zeit noch nicht sagen. Ob die Anschauung der französischen Autoren, die den Schweißdrüsenausführungsgängen eine Rolle zuweisen, die richtige ist, möchte ich bezweifeln. Auch gegen die kongenitale Bildungsanomalie spricht die Tatsache, daß die Affektionen sich zum Teil erst im späteren Alter entwickelt haben (in meinem Falle mit 45 Jahren). Es bliebe also nur die Möglichkeit, daß auf einer erblich prädisponierten Haut durch irgendeinen Reiz derartige hühneraugenähnliche und keratomähnliche Gebilde sich entwickeln, daß die Papillengruppen durch irgendeinen Reiz zu abnormer Epithelproliferation angeregt werden, und daß auf diese Weise mit dem Alter, mit der zunehmenden Trockenheit der Haut und vielleicht durch infolge der Arbeit hervorgerufene Reize sich derartige Hornwucherungen bilden.

Therapeutisch haben sich im Anfang Röntgenbestrahlungen sehr bewährt. Späterhin haben alle medikamentösen Maßnahmen nur einen lindernden Einfluß hervorgerufen.

---

56. Herr **Galewsky**-Dresden: **Keratosis spinulosa cum trichostasi (Pinselhaar, Thysanothrix-Franke, Trichostasis spinulosa-Nobl).**

Im Jahre 1907 habe ich erstmalig mikroskopische Präparate dieser Erkrankung auf der Naturforscherversammlung in Dresden demonstriert, und da keiner der Kollegen diese Affektion kannte, noch einige Jahre gewartet, um evtl. weitere derartige Fälle zu beobachten. Im Jahre 1911 habe ich dann unter dem Titel „Über eine eigenartige Verhornungsanomalie der Follikel und deren Haare“[1]) über diese Erkrankung eine kurze Veröffentlichung gebracht, in der ich folgendes mitteilte.

Ich fand bei einem Patienten eine runde, $2^1/_2$ Orangen große Stelle am Unterleib, an welcher die Haare fehlten und statt derer kleine,

[1]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **56**, H. 1—3, S. 215.

stachelige Follikelpfröpfe saßen, die herauspreßbar waren. Es handelte sich um eine abnorme Verhornung der Follikel, um eine Erweiterung des Haarbalgtrichters durch einen Pfropf. In diesem großen Einzelfollikel fanden sich an Stelle von 3 Haaren deren 8, und zwar nur ein kleines Papillenhaar, dafür aber eine ganze Reihe von abgestoßenen Kolbenhaaren. Ich habe damals mich über diese Affektion noch nicht eingehend ausgesprochen, sondern nur die Sache kurz veröffentlicht.

Im Jahre 1912 erschien dann eine weitere Publikation von Franke[1]), in welcher dieser, ohne meine Mitteilung zu kennen, ebenfalls einen derartigen Fall besprach, über den er sogar bereits im Jahre 1901 im Ärzteverein in Braunschweig berichtet hatte, und den er doch für zu wichtig hielt, um ihn nicht zu publizieren. Auch Franke fand auf dem Rücken eines Kranken in ziemlicher Ausdehnung schwarze, mitesserartige Pfröpfe, die sich mikroskopisch als feine Haarpinsel darstellten. Die Pfröpfe bestanden aus 10—45 feinsten Härchen und entsprangen einer Wurzel. Franke hielt die Erkrankung für eine Haaranomalie und schlug dafür den Namen „Pinselhaar = Thysanothrix" (evtl. Desmothrix = Bündelhaar) vor. Franke läßt den Ursprung der Krankheit offen, am ehesten kann man nach ihm an eine trophoneurotische Störung des Haarwachstums denken.

Im Jahre 1913 hat dann Nobl[2]) ebenfalls über diese Erkrankung unter dem Namen Trichostasis spinulosa geschrieben, ohne daß auch er von unseren Mitteilungen eine Ahnung gehabt hätte. Im Nachtrag zu seiner Arbeit macht er dann auf die während der Drucklegung seines Aufsatzes erschienene Arbeit von Franke aufmerksam. Nobl berichtete über 6 Fälle dieser Erkrankung, die er in wenigen Monaten gesehen hat. Er schildert die Erkrankung als aus dem Follikel hervortretende spitze, schmerzhafte Stacheln, die er insbesondere in der Nackengegend gefunden hat. Bei der mikroskopischen Untersuchung ergaben sich garbenförmige, durch lamellöse Hornschübe und -bänder zusammengehaltene Büschel von bräunlich gefärbten Kolbenhaaren, die in Verbänden von 10—40 einen Stachel bilden. Der ganze Stachel entspringt einer gemeinsamen Haartasche und ist aus einer gemeinsamen Haaranlage entstanden. Nobl hielt diese Erkrankung für eine Stauung feiner Lanugohaare in den Follikeln, die als Kolbenhaare zurückgehalten würden. Daneben fand er bei der mikroskopischen Untersuchung eine mächtige trichterförmige Erweiterung des Follikeleinganges, ein außerordentlich gewuchertes Hornlager, welches den Follikel ausfüllte und in parallelen Lamellen angeordnet war. Nobl glaubt an einen anormalen Haarwechsel, evtl. an eine kongenitale oder frühzeitig erworbene Disposition einzelner Follikularbezirke zu dystrophischen Störungen. Dazu hat ihn auch ganz besonders der Mangel irgendwelcher entzündlicher Anzeichen oder

[1]) Dermatol. Wochenschr. 1912, Nr. 41.
[2]) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **114**, 612.



residualer infiltrativer Veränderungen im perifollikulären Corium veranlaßt. Nobl konnte seine 6 Fälle nur kurze Zeit beobachten und konnte infolgedessen nicht feststellen, ob nach Aushebung der Stacheln der gleiche Alterationsvorgang von neuem einsetzte.

Seit dieser Zeit ist keine weitere Publikation über diese eigenartige Erkrankung erschienen, aber die Tatsache, daß ich seitdem zwei neue Fälle, wenn auch den einen nur ganz kurz, sehen konnte, und daß ich meinen ersten Fall nach 14 Jahren wiedersehen konnte, um an ihm denselben Zustand wie vor 14 Jahren zu konstatieren, veranlaßt mich, noch einmal kurz über diese Affektion zu schreiben.

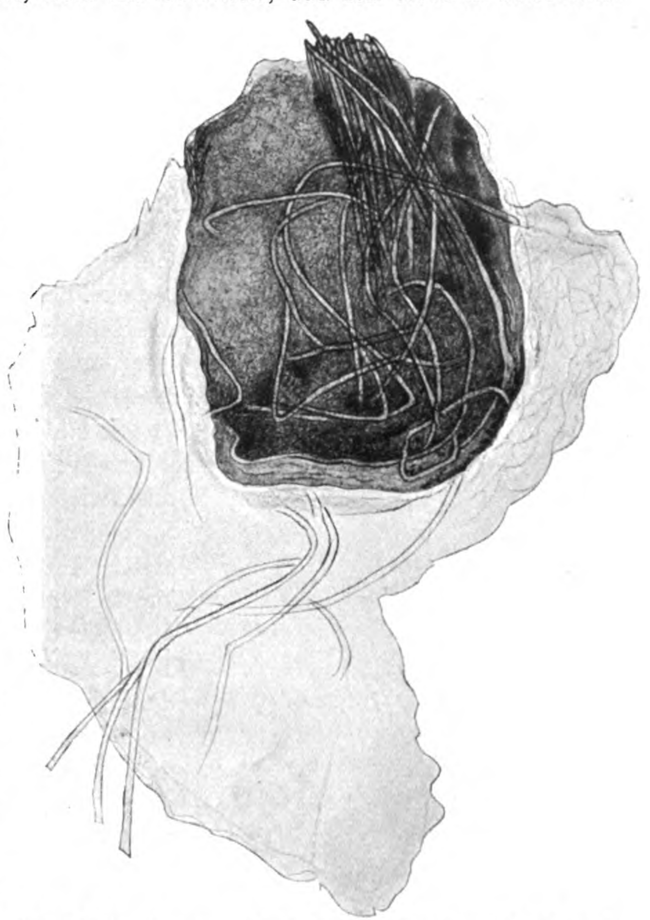


Abb. 1. Fall I mit enormer trichterförmiger Erweiterung des Follikels.

Es ist auffallend, daß über diese Erkrankung nichts wieder geschrieben worden ist, und daß ich von keinem Kollegen gehört habe, daß er diese Affektion gesehen hat. Es ist dies um so merkwürdiger, als Nobl innerhalb weniger Monate 6 Fälle sehen konnte, und ich selbst innerhalb 14 Jahren nur diese 3 Fälle beobachten konnte, obwohl ich neben meinem privaten Krankenmaterial bei den Aushebungen im Kriege ungefähr 40 000 Männer untersucht habe und bei diesen ganz besonders auf Hautkrankheiten[1]) geachtet hatte. Selbst unter diesen 40 000 Männern habe ich keinen mit dieser eigenartigen Anomalie gesehen. Die beiden neuen Fälle betreffen wiederum meine Privatpraxis.

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 6, S. 202. Hautkrankheiten, Musterung und Kriegsverwendungsfähigkeit.

In beiden neuen Fällen, von denen ich den einen nur einmal ganz flüchtig gesehen habe, saß die Affektion — im Gegensatz zu meinem ersten Fall, der am Abdomen aufgetreten war —, im Nacken der betreffenden Männer. Alle 10 bisher publizierten Fälle betreffen männliche Individuen, es ist unter allen diesen Fällen kein einziger weiblicher beobachtet worden.

Abb. 2. Fall II mit kleinerer trichterförmiger Erweiterung.

Bei meinen beiden neuen Kranken handelte es sich um scharf umschriebene, wie mit Mitessern besäte Flecke, die rund umgrenzt waren und an denen sofort die stachelartigen schwarzen Pfröpfe auffielen. Da ich leider bei keinem dieser Patienten excidieren konnte, blieb mir nur die Expression übrig, und ich möchte nur noch einmal ganz kurz das mikroskopische Bild, wie es sich aus dieser leider recht unvollständigen mikroskopischen Untersuchung ergibt, wiedergeben. Dasselbe stimmt im allgemeinen fast ganz mit meiner ersten Untersuchung überein, nur war in dem einen Falle noch viel auffallender die enorme trichterförmige Erweiterung des Follikeleingangs, der kolossale Hornpfropf, der in dem Follikel saß und der rings herum noch von keratotischen Massen umgeben war, so daß man ohne weiteres an eine Keratosis des Follikels denken mußte. In dem kolossalen Hornpfropf lagen dann mindestens 30—40 feinste Kolbenhärchen, wie ich sie in meiner ersten Arbeit geschildert habe. Nach unten zu sah man die neue Papille der nachwachsenden Haare abgerissen. An den kleinen Härchen selbst war sonst nichts weiteres zu sehen. Die ganze Umgebung der einzelnen Knötchen erschien absolut normal und zeigte äußerlich keine Veränderungen.

In dem zweiten neuen Fall, den ich nur flüchtig sehen konnte, fiel ebenfalls die große Menge der schwarzen Stacheln auf, nur erschienen dieselben hier wesentlich kleiner als in dem vorher erwähnten

Fall. Im übrigen bot auch dieser Fall genau dasselbe Bild wie die beiden anderen.

Fasse ich noch einmal die Ergebnisse meiner Fälle mit den Ergebnissen von Franke und Nobl zusammen, so ergibt sich folgendes:

Es besteht bei vollständig normaler Umgebung des Follikels eine Anomalie der Hornbildung, die sich in trichterförmiger Erweiterung des Follikeleinganges zeigt. Der Follikeleingang ist bis in die Tiefe hinein mit abnorm gewucherten Hornmassen gefüllt, die in parallelen Lagen geschichtet sind und scheiben- und tütenförmig die Haarbüschel umlagern. Die Follikel sind auch unterhalb des erwähnten Halses beträchtlich ausgedehnt und von einer unregelmäßig gestalteten Hornschicht ausgekleidet. In den Hornmassen liegen ganz abnorm große Mengen (bisweilen bis über 40) feiner dünner Kolbenhaare. Es handelt sich also um eine Abnormität des Haarnachwuchses in einem hyperkeratotischen Follikel. Die Erkrankung, die am ehesten noch mit den Fällen von Keratosis pilaris verglichen werden kann — nur fehlt die Hyperkeratose der Umgebung —, scheint unter Umständen (siehe meinen ersten Fall, der 14 Jahre andauert) sehr lange zu bestehen. Vielleicht ist es eine kongenitale naevusartige Anlage ähnlich der der Talgdrüsennaevi, vielleicht ist es auch nur im Sinne Nobls eine kongenitale oder frühzeitig erworbene Disposition einzelner Follikularbezirke zu dystrophischer Störung.

Was den Namen der Erkrankung anlangt, so glaube ich, daß die Hyperkeratose wohl die Ursache der ganzen dystrophischen Störung ist, und ich glaube deshalb, als Namensbestimmung nicht das Endprodukt, den Stachel oder das Pinselhaar setzen zu sollen, sondern die Keratosis, die zum Stachel, resp. zum Pinselhaar führt. Deshalb möchte ich für diese Erkrankung den Namen Keratosis spinulosa cum trichostasi vorschlagen.

57. Herr **Fritz Lesser**-Berlin: **Die Selbstheilung der Syphilis**[1]).

Wir müssen bei der Syphilis die symptomatische Heilung (Beseitigung der syphilitischen Gewebsveränderungen) von der kausalen Heilung = Radikalheilung (der restlosen Vernichtung der Spirochäten) trennen. Letztere kann eine medikamentöse sein (z. B. die Abortivheilung durch Salvarsan) oder eine spontane, durch Selbstreinigung des Organismus vermittelst natürlicher Schutzkräfte. Ob die Selbstheilung durch die medikamentöse Behandlung befördert werden kann, ist eine Sonderfrage. Die Radikalheilung läßt sich nur im Frühstadium der Lues feststellen, da hier übrig gebliebene Spirochäten meist schon innerhalb

[1]) Erst nach endgültiger Drucklegung der Verhandlungen eingereicht. Die Red.

von 6 Monaten, spätestens innerhalb zweier Jahre zu klinisch sichtbaren Rezidiven oder zu einer positiven WaR. führen, während im Spätstadium die erfolgte Radikalheilung nie mit einiger Sicherheit festzustellen ist, da klinische Rezidive oder ein Rückschlag der WaR. in positiv oft nach vielen Jahren noch eintreten können. Im Spätstadium kann man daher nur von möglicher Ausheilung, Eventualheilung, sprechen, worunter klinisch Gesundsein bei negativer WaR. im Blut und Liquor verstanden wird, d. h. ein Zustand, der Vorbedingung für eine Radikalheilung ist und mit den uns zur Verfügung stehenden Mitteln den Nachweis der Ausheilung am ehesten ermöglicht. Als Kriterium für die Radikalheilung in der Frühperiode ist auch die Nichtinfektiosität und evtl. die Geburt gesunder Kinder heranzuziehen, während in der Spätperiode diese Kriterien belanglos sind, da trotz noch vorhandener Spirochäten die Infektiosität erloschen ist und von syphilitischen Männern gesunde Kinder gezeugt werden.

Nur Salvarsan ist ein spirochätentötendes Mittel, während Hg nur symptomatisch wirkt. Beweis: Fehlende Abortivheilung seronegativer Primäraffekte selbst bei intensiver Hg-Kur (Kalomel). Nur sehr seltenes Vorkommen von Reinfektionen während der 400 jährigen Hg-Ära. In den wenigen einwandfreien Fällen von Reinfektion während der Hg-Ära (30 Fälle nach John) war die erste Syphilis in der überwiegenden Mehrzahl nur ganz ungenügend, oft nur mit einer Pillenkur, behandelt worden. Diese Reinfektionsfälle sind daher als Selbstheilungen anzusprechen. Die Häufigkeit der Eventualheilung (klinisch Freisein von Syphiliserscheinungen bei negativer WaR. im Spätstadium) ist unanhängig von der Intensität der Hg-Vorbehandlung (Statistik). Somit sind wohl auch alle Eventualheilungen während der Hg-Ära als Selbstheilungen anzusprechen. Auch die experimentelle Syphilisforschung hat ergeben, daß Quecksilber als spirillocides Mittel nicht in Betracht kommt, weil die Dosis spirillocida mit der Dosis toxica zusammenfällt.

Wenn wir die syphilitischen Zellinfiltrate in der Frühperiode als Abwehrerscheinungen des Organismus auf den Spirochätenreiz, also als Genesungsbestrebungen des Organismus auffassen, so müssen Hg-Präventivkuren, dadurch, daß sie das Auftreten klinischer Rezidive, d. h. die Abwehrreaktion des Organismus zu verhüten suchen, ohne die Krankheitsursache, die Spirochäten zu treffen, der Selbstheilung entgegenwirken. Wir müssen aber das Quecksilber anwenden, um starke Abwehrvorgänge, zu intensive Genesungsbestrebungen des Organismus, wofern sie uns klinisch als Krankheitserscheinungen imponieren, zu dämpfen.

Die hervorragende symptomatische Wirkung des Quecksilbers als Heilmittel gegen die syphilitischen Krankheitsprodukte bleibt also unbestritten, wenn es auch den Krankheitsablauf selbst nicht günstig



beeinflußt. Ebenso wie ja auch das Jodkalium auf eine bestimmte Gruppe von syphilitischen Produkten, nämlich den Gummata spezifisch wirkt, ohne deshalb als spirochätentötendes Mittel zu gelten, fehlt auch für das Hg jeglicher Beweis eines Einflusses auf die Spirochäten. Da die zur Selbstheilung notwendigen Immunvorgänge an die Gegenwart lebender Spirochäten gebunden sind und, wie bei anderen Infektionskrankheiten, die Erreger der Krankheit zugleich die Kampfmittel des Organismus mobil machen, durch welche sie selbst getötet werden, so ist auch vom Salvarsan nicht anzunehmen, daß es als spirochätentötendes Mittel die Selbstheilung des Organismus fördert. Doch wofern es gelingt durch das Salvarsan alle Spirochäten abzutöten, können wir auf die natürlichen Heilkräfte verzichten. Da Salvarsan auch organotrop wirkt und die syphilitischen Produkte prompt beseitigt, so ist das Dogma von der Notwendigkeit einer kombinierten Behandlung hinfällig.

Wenn auch die Möglichkeit der Selbstheilung der Syphilis durch einige Fälle von sicheren Reinfektionen bei ganz geringer oder gänzlich fehlender Quecksilbervorbehandlung erwiesen ist, so sind doch anderseits Reinfektionen während der 400jährigen Hg-Ära so selten gewesen, daß wir überhaupt erst seit der Einführung des Salvarsans und dem danach so häufigen Vorkommen von Reinfektionen von einer wirklichen Radikalheilung der Syphilis in größerem Maßstabe und auch von einer medikamentösen Radikalheilung sprechen können. (Orig. s. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 24, 35 u. 47.)

Demonstrationen.

Am 3. Tage des Kongresses wurden in der Universitätshautklinik des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg folgende dermatologische Fälle demonstriert:

58. Herr **Arning**-Hamburg stellt vor:

1. Einen Fall von **multiplen Carcinoiden der Haut.** Seit 10 Jahren bestehende, im allgemeinen zur Abheilung tangierende Efflorescenzen auf dem Rumpf, der Gesichtshaut einer 38jährigen Patientin, die auf der rechten Schläfe ein seit 18 Jahren bestehendes fünfmarkstückgroßes Ulcus rodens aufwies, das nach intensiver Röntgenbehandlung jetzt nur noch als glatte Narbe figuriert. 8 Jahre nach Entstehung dieser ersten Affektion im Gesichte habe Patientin das Entstehen der Stellen auf dem Rumpf, wesentlich an beiden Seiten der Bauchhaut bis in die Pubes hinein und in der Claviculargegend beiderseits bemerkt. Die Stellen seien ohne Jucken allmählich entstanden als kleine rauhe Stellen, die sich peripher vergrößerten, nach einigen Jahren Bestand wieder abheilten und durch in der Umgegend aufsprießende Stellen ersetzt wurden. Beim ersten Anblick machte die Affektion den Eindruck eines Lichen planus, insofern als die Stellen einen weißlichgrauen, perlmutterartigen Glanz aufwiesen und auch etwas braunviolette Pigmentation zeigten. An vielen der Stellen schien auch eine leichte Abhebung der verdickten Partien der Epidermis stattzufinden. Jucken war kaum vorhanden. Drüsenschwellungen fehlten. Schleimhäute waren frei, der allgemeine Gesundheitszustand ausgezeichnet. Die histologische Untersuchung dieser Efflorescenzen erbrachte das überraschende Resultat, daß es sich überall um flache Tumoren von dem typischen Bilde des Krompecherschen Typus eines Basalzellencarcinoms handelte, vielfach mit deutlicher Abhebung der Geschwulst von der darunterliegenden Cutis. Für die Erklärung des Falles stehen 3 Theorien zur Verfügung: 1. Entweder handelt es sich um Entwicklung von Carcinomen auf verschieden gelegenen Gebieten der Haut auf Basis einer angeborenen Keimanlage, oder aber 2. um eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung von Geschwulstelementen von der Ursprungsstelle an der Schläfe aus, oder 3. käme noch in Frage, ob ein solcher Fall nicht geeignet sei, für die Übertragung eines eigentlichen Carcinomvirus zu sprechen, das durch die kratzenden Finger von der ursprünglichen Stelle übertragen worden sei. Arning spricht sich für die erste der Theorien aus und schlägt für diese Erkrankung den Namen multiple Carcinoide der Haut vor, was bedeuten solle, daß es sich um fast benigne Neubildungen handelt, die ja auch bekannt sind von den sog. Carcinoiden der Darmschleimhaut im Appendix.



Diskussion.

Herr **Jadassohn**-Breslau erinnert an seine Bemerkungen bei der Berlin. Kriegstagung u. an einen Fall in der Breslauer Klinik, der Gegenstand einer Dissertation von Rose gewesen ist: Am Bauch großer gewucherter und zerfallener Tumor — multiple oberflächlichste Herde seit sehr langer Zeit bestehend —, zum Teil intraepidermidale Basalzellenherde, an anderen Stellen Einwucherung in die Cutis. Solche Epitheliome kommen auch solitär vor, und zwar gar nicht selten. Ätiologie eventuell komplex, zum Teil naevusartig. Wir müssen an der Bezeichnung Epitheliom festhalten (bezüglich der Nomenklatur cf. Referat in London).

Herr **K. Herxheimer**-Frankfurt a. M. fragt an, ob Metastasen bei der Krankheit beobachtet sind, ist auch für die Bezeichnung multiples benignes Basalzellenepitheliom und erinnert daran, daß ja auch ein Ulcus rodens 20—30 Jahre benign bleiben und dann malign entarten kann.

Herr **Zieler**-Würzburg. Hinweis auf Abbildung im Atlas von Jacobi (Carcinom der Rückenhaut) nach einem eigenen Fall mit destruierendem Carcinom. Darum herum Ausstreuung in flächenhafter Ausbreitung auf etwa 5—10 cm Entfernung vom Carcinomgeschwür. In weiterer Entfernung eine größere Reihe ganz oberflächlicher, zum Teil von selbst sich zurückbildender Herde vom gleichen Aussehen wie im vorgestellten Fall. Es handelt sich um schließlich bösartig werdende Veränderungen, deshalb ist Z. gegen die Bezeichnung „Carcinoide".

Herr **Frieboes**-Rostock berichtet über einen vor mehreren Jahren beobachteten ähnlichen Fall, bei dem an sehr zahlreichen Stellen der Haut seit vielen Jahren flache, teils transparent gelbliche, teils rötliche Tumoren vorhanden waren, die zentral abheilend zu ringförmigen Bildungen führen. Sie sind im allgemeinen gutartig, doch kann, wie in seinem Fall, an einer Stelle, entsprechend den Beschreibungen Krompechers, maligne Umwandlung zustande kommen. Bläschen- und Blasenbildung findet sich, wie aus E. Hoffmanns Klinik, Bonn, beschrieben worden ist, häufig bei diesen Basalzellenepitheliomen; sie sind teils solitär, teils multipel und dann oft herpetiform.

Herr **Kyrle**-Wien hat 2 solche Fälle an der Fingerschen Klinik gesehen und histologisch untersucht; in jeder Hinsicht waren diese Fälle dem demonstrierten gleich, die klinische Diagnose ist nicht immer ganz leicht, da Bläschenbildungen vorkommen können (Differentialdiagnose gegenüber Dermatitis herpetiformis). Die Bildungen sind in der Übergabe als benigne anzusehen, Arnings Benennung Carcinoid erscheint Kyrle zweckmäßig; er meint, daß es sich hier um Prozesse handelt, die im Sinne der Naevusbildung aufzufassen sind, gleichzeitiges Vorkommen von pigmentierten und unpigmentierten Naevi neben Epitheliom spricht für diese Annahme. An ein hämatogenes Entstehen glaubt Kyrle nicht.

Herr **Hoffmann**-Bonn weist auf die Möglichkeit der Blasenbildung sowohl bei den mehr gutartigen Epitheliomen als auch bei vom Mammacarcinom und Rectal- oder Uteruscarcinom (Zylinderzellen) ausgehenden carcinomatösen Lymphbahninfarkt hin. Derartige Moulagen finden sich in der Bonner Sammlung und Abbildungen im Brocqschen Lehrbuch.

Herr **Lewandowsky**-Basel hat einen Fall von multiplen Basalzellenepitheliomen beobachtet, die sämtlich auf eine Körperhälfte lokalisiert waren. Dies würde für kongenitale Anlage analog den Naevi sprechen. Daß die an sich benignen Herde doch die Eigenschaften echter Epitheliome annehmen können, beweist der vorgestellte Fall, der ja im Gesicht auch Ulceration und Progredienz zeigt. Ebenso



verhielt es sich in dem von L. beobachteten Falle. Der Name „Carcinoide“ scheint deswegen überflüssig. Der alte Name „multiple Basalzellenepitheliome“ genügt.

Herr **Arzt**-Wien. Kerl hat in diesem Jahre in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft einen ganz ähnlichen Fall von multiplen Epitheliomen demonstriert. Dieser Fall beansprucht aber deswegen ein ganz besonderes Interesse für die Carcinomfrage im allgemeinen, weil eine totale Larynxexstirpation wegen eines Plattenepithelcarcinoms mit Drüsenmetastasen vorgenommen werden mußte.

Herr **Ullmann**-Wien erinnert an einen Fall von metastatischem Carcinom mit basocellulärem Charakter, der primär von der Lungenalveole ausgehend zum Exitus führte. Ein zweiter Fall von histologisch metastatisch schlauchförmigem Carcinom vom primären Leberkrebs ausgehend, der wenige Monate vor dem Tode auftrat und Rückbildungsvorgänge zeigte. Es gibt also Rückbildung vor dem Tode durch serologische autolytische Vorgänge, vielleicht cytolytische Autofermente, die Bild und Charakter verändern. Das Neue hier sind die Multiplizität der Bildungen und die jahrelang bestehende Benignität trotz des typischen schlauchförmigen Baues, das ist weder von Krompecher noch Aschoff beschrieben und jedenfalls neu, auch in der Pathologie, nicht nur in der Dermatologie. Die serologischen Verhältnisse könnten hier am ehesten Aufschluß geben und den Zellabbau erklären, da die Zellen tatsächlich dem Basalzellencarcinom entsprechen.

Herr **Volk**-Wien. Die von Hoffmann angezogenen Fälle haben mit dem vorgestellten nichts zu tun, bei ersteren handelt es sich um wirkliche lymphogene oder hämatogene Metastasen, die letzteren Fälle gehören wohl zur Naevusgruppe. Für die Bezeichnung Carcinoid besteht wohl keine Nötigung, sondern es ist der Name Basalzellenepitheliom der richtige. Bei der Prognosestellung würde ich sehr vorsichtig sein, da ich bei einem jetzt in Beobachtung stehenden Falle mit multiplen linsengroßen Affekten im Gesichte aus einem derselben ein mächtiges Carcinom der Nase sich entwickeln sah, und erinnere an einen aus der Abteilung Lang publizierten Fall, welcher infolge einer metastatischen Carcinose ad exitum kam

2. Einen jungen 18jährigen Menschen mit **Morbus Recklinghausen.** Neben den üblichen Zeichen dieser Erkrankung, den weichen Mollusken, Pigmentflecken usw. weist Patient noch in äußerlich typischer Weise Spitzohren und in der Lendengegend über einer Spina bifida einen Haarschopf auf. Arning macht auf dieses Zusammentreffen des Spitzohres, der molluskenförmigen Anhänge am Hals- und Oberkörper, und des Haarschopfes in der Lendengegend als die Attribute der Faundarstellung der antiken Kunst aufmerksam und hält es für möglich, daß derartige Krankheitsfälle Anlaß zu dieser eigentümlichen künstlerischen Darstellung gegeben haben können. Man möchte das Syndrom als Faunismus bezeichnen.

3. Einen Fall von **Lichen nitidus** am Vorderarm und am Penisschaft. Bereits beschrieben von Lewandowsky in seiner „Tuberkulose der Haut“.

4. Einen Fall von **„Urticaria pigmentosa bei einer Erwachsenen“**, die nervös gewesen sein will und schon Mitte der 20er Jahre ergraut ist. Seit 5 Jahren hat sich bei ihr eine typische Urticaria pigmentosa entwickelt mit allgemein starkem Dermographismus. Der mikroskopische Befund ergab ein dichtes Mastzelleninfiltrat in den oberen Cutislagen.



Diskussion.

Herr **Jadassohn**-Breslau: In meinem Material ist Urticaria pigm. adultorum häufiger als die infantum. In ersterer kommt gelegentlich Mastzellentumor vor, bei der letzteren kann er fehlen. Urticaria factitia localisata immer vorhanden. subjektiv meist keine Beschwerden.

Herr **Herxheimer**-Frankfurt a. M. stellt an seinem Material auch fest, daß es Urtic. pigm. bei Säuglingen ohne Mastzellentumor gibt und bei der Urtic. pigm. der Erwachsenen Mastzellentumoren vorkommen können.

Herr **M. Oppenheim**-Wien. Wir dürfen scharf umschriebene, mühselig isolierte Krankheitsbilder nicht verwischen. Urticaria pigmentosa ist eine angeborene Erkrankung mit Mastzellentumor, hier haben wir Urticaria cum pigmentatione ohne Mastzellentumor. Vor ein paar Wochen habe ich in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft einen Fall von prachtvoller Urticaria cum pigmentatione vorgestellt, der Mann zeigte die schönsten schwarzen Flecke mit Dermographismus ohne Mastzellentumor, wohl mit vermehrten Mastzellen. Er hatte die Affektion vor 3 Jahren bekommen. Was die Fälle von Urticaria cum pigmentatione sind, wird die Zukunft lehren.

5. Einen Fall von **„benignen, lymphocytären Tumoren“** am Scrotum eines 7jährigen, sonst ganz gesunden Knaben. — Typus Kauffmann-Wolff. — Arning macht auf eine mögliche Verwandtschaft mit den von Lipschütz beschriebenen lymphocytären Einlagerungen um die weibliche Urethra aufmerksam, da auch bei dem Knaben die Tumoren hauptsächlich um die Raphe gruppiert waren.

Diskussion.

Herr **Jadassohn**-Breslau erinnert an den Fall, den er auf dem Berner Kongreß (1906) vorgestellt hat (lymphocytäre Infiltrate mit scharfer Abgrenzung; multiple disseminierte Gesichtsknoten). Nach Jahren Wiederuntersuchung: lokale Heilung; Allgemeinbefinden vollständig gut.

Herr **Lipschütz**-Kiew legt Wert darauf festzustellen, daß er vor Kaufmann-Wolff seine 2 Fälle publiziert hat. In seinen Fällen handelt es sich um Frauen mit normalem inneren Befund und normalem Blutbefund. Der Sitz der Affektion: Orificium urethrae und vorderer Anteil des Septum urethrovaginale, in einem der Fälle auch eine plastische Schwellung des kleinen Labiums. Zu den 2 eigenen Fällen gesellt sich 1 Fall von Paschkis hinzu, von dem ich histologische Präparate gesehen habe, und der von Paschkis am Urologentag im Herbst gezeigt werden wird. Ferner der Fall Kaufmann und der hier demonstrierte Fall (Arning). Allerdings kann ich aus dem aufgestellten mikroskopischen Präparat keine vollkommenste Übereinstimmung mit den von mir festgestellten Bildern entnehmen, und es wäre eine neuerliche histologische Untersuchung des Falles erwünscht.

6. Zum Schluß demonstrierte Arning 2 Fälle seiner **neuen Behandlung des Pemphigus** mit allgemeinen Trypaflavineinpinselungen des Körpers. Ausführliche Mitteilungen über die Methode finden sich im Kongreßheft der Deutschen Dermatologischen Wochenschrift.

Diskussion.

Herr **Frieboes**-Rostock. Auch an der Rostocker Hautklinik habe ich mit 1 proz. Trypaflavinlösung eine Anzahl von Impetigo- und Pyodermiefällen und von Kranken mit Pemphigus neonatorum behandelt und einen schweren Fall von Pemphigus



vulgaris, der sich zunächst bei Terpentininjektionen gebessert, dann aber wieder rasch verschlimmert hatte. In allen Fällen war der Erfolg recht gut. Die Efflorescenzen trockneten rasch ab, und der Pemphigus kam in relativ kurzer Zeit zur Heilung. Auch dieser Patient erholte sich auffallend rasch und hat bis jetzt kein Rezidiv bekommen. Irgendwelche schädlichen Nebenwirkungen, auch Durchfall, sind niemals beobachtet worden.

Herr **Herxheimer**-Frankfurt a. M. Seine Fälle von Pemphigus, die zur Sektion kamen (Eugen Albrecht) sind an Embolie oder Pneumonie gestorben, keiner an Sepsis.

Herr **Buschke**-Berlin. Der Tod bei Pemphigus erfolgt selten an Sepsis, sondern an dem essentiellen Gift, Sektion vielfach ganz negativ.

Herr **Nast**-Danzig. Bei Pemphigus foliaceus haben bei den ersten Einpinselungen mit 2% wässerigem Trypaflavin profuse Durchfälle eingesetzt. Hinterher hat der Patient sich an das Mittel gewöhnt.

59. Herr **Hans Ritter**-Hamburg:

1. **Chronische Nagelbettentzündung.** Differentialdiagnose.

2. **Alopecia atrophicans,** Pseudopelade.

3. **Induratio penis plastica;** 1 Fall von 8 mit Röntgentiefentherapie vergeblich behandelten Fällen.

Diskussion.

Herr **Galewsky**-Dresden. Nur im Anfangsstadium werden die Fälle günstig beeinflußt.

4. **Dermatrophia cicatricans, decalvans, liponecroticans.** Ein sehr merkwürdiger Fall, dessen klinischer Verlauf und Aussehen durch die obige Benennung gekennzeichnet wird. Das Krankheitsbild läßt sich nirgends unterbringen, trotz seines jetzt sklerodermieartigen Aussehens.

Diskussion.

Herr **Touton**-Wiesbaden. Ich kenne auch traumatisch entstandene Sklerodermiefälle, z. B. den genau halbseitigen, zosteriformen (Scl. en bande), der von mir in Blaschkos Sammelreferat publiziert ist. Der vorliegende Fall greift weit auf die nicht von Traumen betroffene Seite über, hat im Gegensatz zu den mir bekannten einen ganz unregelmäßigen und zackigen Rand, der atrophische narbenähnliche Grund liegt auffallend tief unter dem normalen Niveau. Daß der „lilac ring“ fehlt, will nichts sagen. Alles in allem empfehle ich hier nur zu sagen, daß es sich um eine an ein Trauma anschließende Ernährungsstörung atrophischer Art handelt.

Herr **Veiel**-Cannstatt. Ich halte den Fall für eine Sklerodermie im Verlauf des rechten Nervus supraorbitalis, wie dieselbe von den Engländern im Guys Hospital schon in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts abgebildet wurde und auch an den Costalnerven wiederholt beobachtet wurden.

Herr **K. Herxheimer**-Frankfurt a. M. erwähnt, daß die Sklerodermie traumatisch entstehen kann; er kennt einen Fall von Sklerodermie in den Achselhöhlen nach Tragen von Schweißblättern entstanden.

Herr **Oppenheim**-Wien. Ich schließe mich der Diagnose der Sklerodermie an, im atrophischen Stadium, und zwar deshalb, weil es mir scheint, daß an der Leber und am Knochen atrophische Vorgänge vorhanden sind, wie wir sie ja bei Sklerodermie sehen, wo Fascie und Muskel, Periost usw. atrophisch hindern können.



Herr **Kyrle**-Wien meint, daß eine sichere Entscheidung, was hier ätiologisch vorliegt, nicht gefällt werden kann. Wir sehen deprimierte Narbe, also ein Endstadium, was vorangegangen ist, läßt sich nicht mehr erschließen.

Herr **Th. Veiel**-Cannstatt. Herr Kyrle hat ganz recht, daß jetzt kein Mensch mehr die sichere Diagnose des Falles stellen kann. Ich hätte auch die Diagnose nicht gestellt, wenn ich nicht wiederholt besonders in den Intercostalnerven solche Prozesse gesehen hätte,die mit allenSymptomen derSklerodermie ausgestattet waren.

Herr **Touton**-Wiesbaden hält den Fall nicht für Sklerodermie. Traumatische Sklerodermien habe ich auch gesehen und einen in Blaschkos Sammelwerk publiziert (Fall eines schweren Sackes auf die Lumbalgegend, genau einseitiger Sklerodermie en bande, zosteriform). Dabei genau halbseitige Lokalisation, kein derartig scharf abgesetzter Rand und Tieferliegen der narbenartigen Erkrankung. Auf das Fehlen des lilac ring ist nicht viel Gewicht zu legen. Er schlägt vor, nur allgemein von einer schweren trophischen Störung nach Trauma zu sprechen.

Herr **Lewandowsky**Basel weist darauf hin, daß der Fall zwar heute eine Sklerodermie ähnlich sieht, daß dies aber im Anfang nicht der Fall war. Es bestanden sowohl Oberflächenverwucherungen als auch tiefe subcutane Infiltrate. Histologisch fanden sich sehr massige Nekrosen von Venen und Arterien der Subcutis. Das ist bei Sklerodermie nicht bekannt.

5. Kombination von **papulo-nekrotischem Tuberkulid, Erythema indurat. Bazin** und **Granulosis rubra nasi** (veröffentlicht Dermatol. Wochenschr. 1921. Nr. 16).

Diskussion.

Herr **Jadassohn**-Breslau macht auf das Vorhandensein eines Status ichthyoticus aufmerksam — darauf muß speziell geachtet werden. (Berner Fall von Keratitis follicularis, Pachyonychie + Granulosis rubra.) Die Frage der Tuberkulose bleibt offen.

---

60. Herr **R. Hahn**-Hamburg: **Sklerodermie nach Radiotherapie.**

61. Herr **Hans Meyer**-Bremen: **Chilblainlupus.**

---

62. Herr **Brinitzer**-Altona: Fall zur Differentialdiagnose: **Epidermolysisbullosa hereditaria** oder **Dermatititis herpetiformis Duhring.**

Diskussion.

Herr **Jadassohn**-Breslau. Die sog. „Übergangsfälle" zwischen Dermatitis herpetiformis, Pemphigus und Epidermolysis müssen mehr beachtet und gesammelt werden. Epidermolysis braucht nicht kongenital und familiär zu sein, Dermatitis herpetiformis kann familiär sein. Große Pausen, zeitliche Differenzen in der Krankheitsbereitschaft kommen bei verschiedenen kongenitalen Dermatosen vor.

Herr **Kyrle**-Wien warnt vor einem Zusammenbringen der Dermatitis herpetiformis mit der Epidermolysis congenita. Von beiden Erkrankungen wissen wir nichts hinsichtlich des ätiologischen Momentes, wir sind rein klinisch orientiert und daher nur auf die Symptomatologie für die Diagnose angewiesen. Den vorliegenden Fall hält Kyrle nach allem zur Epidermolyse gehörend.

Herr **Bettmann**-Heidelberg. Familiäre Beobachtung: Typische Epidermolysis congenita an den Extremitäten, Duhring-artiges Bild am Rumpfe. Also: nicht Duhringsche Krankheit, sondern besonderer Typ einer angeborenen Anomalie.



Herr **Touton**-Wiesbaden. Ich wende mich energisch gegen eine Konfundierung der beiden Begriffe, ehe wir von beiden ätiologisch nicht mehr wissen, als daß die letztere Erkrankung eben hereditär ist. Von diesem Gesichtspunkt stelle ich die beiden Fälle unbedenklich zur Epidermolysis, halte sie sogar deshalb für Schulfälle, weil, wie ich durch persönliches Anfragen noch festgestellt habe, hier vier Generationen an der gleichen Affektion erkrankt sind oder waren, nämlich Urgroßmutter, Großvater, Vater und Sohn.

Herr **Blaschko**-Berlin. Es bestehen zweifellos Beziehungen zwischen beiden Affektionen. Ich habe vor kurzem in der Berliner dermatologischen Gesellschaft einen Fall von Epidermolysis traumat. acquisita vorgestellt, der sich im Anschluß an eine echte Dermatitis herpetiformis entwickelt hat. Eine Heredität konnte nicht festgestellt werden. Aber es wäre ja möglich, daß nunmehr in der Deszendenz die Epidermolysis häufiger auftritt, daß also im Keimplasma sich eine neue Eigenschaft einstellt, die dann zu einer bleibenden wird (Mutation). Ganz neuerdings habe ich bei einem anderen Fall von Duhring ebenfalls eine hochgradige Neigung zu traumatischer Epidermolyse und Blasenbildung feststellen können. Diese Kombination scheint also häufiger vorzukommen.

63. Herr **Lilienstein**-Hamburg:

1. Fall von **Acrodermatitis chronica** mit sklerodermieartigen Veränderungen der Unterschenkel bei einer 39jährigen Frau. Beginn vor 20 Jahren, zur Zeit noch immer weiter fortschreitend.

2. Fall **zur Diagnose.** 61jähriger Patient, der seit ca. 35 Jahren an einer sich über die unteren Extremitäten ausbreitenden Dermatose leidet, die auf der Bildung rotbrauner Flecke und zum Teil Knötchen beruht. Die Flecken bedecken wahllos die Beuge- und Streckseiten in zum Teil ringförmiger Anordnung und hinterlassen auf Glasdruck eine gelbe Verfärbung. Professor Arning, der den Fall histologisch bearbeitete, fand „Anhäufung von Mastzellen in den oberen Cutislagen und um die Schweißdrüsen“, so daß an eine „Urticaria pigmentosa“ gedacht werden muß, obwohl das klinische Bild mehr dem einer Acrodermatitis chronica entspricht.

Diskussion.

Herr **K. Herxheimer**-Frankfurt a. M. erklärt den Fall für Acroderm. chr. atrophicans, nachdem er den Patient genau untersucht und rote Flächenatrophie, die 36 Jahre lang besteht, auf der Fußrückenseite gesehen hat, die Affektion ist dann kreisförmig aufgestiegen. Auch die Pigmentierung hindert die Diagnose nicht.

---

64. Herr **P. G. Unna sen.**-Hamburg:

a) Heilung eines **Naevus flammeus** durch Suprarenin-Pepsin-Lösung bei einem 2jährigen Kinde. Befallen war linke Hand, Unterarm bis zum Ellenbogen.

b) **Heilung einer Verbrennungsnarbe** mit Suprarenin-Pepsin-Dunstumschlägen. Fixation des linken Armes an die Brust durch dicke rote Narbenstränge, der Hals wurde durch die Narbencontractur nach unten



gezogen. Beginn der Behandlung ein Jahr nach der Verbrennung. Nach einjähriger Behandlung fast völlige Heilung. Seit 3 Jahren ohne Behandlung, da völlig normale Beweglichkeit.

64. Herr **Harry**-Hamburg (Klinik Professor Unna): **Tuberoserpiginös-krustöses Syphilid.** Lokalisation ausschließlich im Gesicht. Trotz energischer spezifischer Behandlung unaufhaltsame Verschlimmerung besonders nach Geburt eines gesunden Kindes. Wassermann- und Sachs-Georgi-Reaktionen +++.

66. Herr **Patzschke**-Hamburg (Abteilung Unna Eppendorf): Hereditäre, seit 5 Generationen bisher beobachtete **Alopecie** des Kopfes, der Augenbrauen und Wimpern, seit dem 7. Jahre bestehend bei einem 21jährigen Fräulein. Pubes- und Achselhaare sind sehr gering entwickelt. Unregelmäßige Menses. Durch Ovarialpräparat und Epiglandol wurde die Periode regelmäßig und die Behaarung kehrte wieder.

67. Herr **Paul Unna jun.** Hamburg:

a) Durch Röntgenoberflächenbestrahlung fast völlig abgeheilte **Pityriasis rubra pilaris Devergie** bzw. Lichen ruber acuminatus Kaposi, ähnlich dem Fall V von Richaud. Nur geringe klinische Reste, vor allem charakteristische Nageldeformität noch vorhanden. Zum Vergleich Barettasche Moulage (Paris). Typisches histologisches Bild (Mikrophotogramme). Eigentümliche Anamnese: Psychopathische Konstitution. Enorme Empfindlichkeit gegen aktinische, chemische und thermische Reize. Vier anfallsweise durch Berührung mit Sodawasser entstehende schwerste Entzündungen der Hände mit Nageldeformitäten. Nach dem vierten Anfall Hervortreten der Pityriasis rubra pilaris.

Diskussion.

Herr **Riecke**-Göttingen. Es handelt sich um eine Erythrodermie, deren Natur nur durch die fortlaufende Beobachtung erwiesen werden kann; entweder sekundäre Erythrodermie — nach vorausgegangener Dermatose Ekzem, Psoriasis, Lichen od. dgl. — oder primäre idiopathische Erythrodermia exfoliativa. Gegen Pityriasis rubra spricht die mangelnde Schrumpfung verdünnter Haut.

Herr **Jadassohn**-Breslau. Die Pityriasis rubra Hebrae ist schon lange „demembriert" — hier muß man Haut und Lymphdrüsen histologisch, den Thorax röntgenologisch usw. untersuchen, ehe man vielleicht spezieller diagnostizieren kann.

Herr **Kyrle**-Wien. Wie man die Fälle nennen will, Erythrodermie, Pityr. rubra usw., ist Geschmacksache — klinisch sieht ein Fall dem anderen absolut gleich. Ein bemerkenswertes Symptom ist der Haarausfall in der Axillar- und Mons-pubis-Gegend, desgleichen der Marasmus. Alle diese Fälle geben schlechteste Prognose.





Kyrles Meinung nach handelt es sich um innersekretorische Störungen — einmal konnten Veränderungen in der Hypophyse gefunden werden.

Herr **Oppenheim**-Wien. Ich halte den Fall für Keratosis artificialis bei einem chronischen Ekzem. Man sieht Nässen, keine braunroten Knötchen, Handflächen frei, ebenso Mundschleimhaut. Ich habe genügend viele Fälle vorgestellt, wo derartige Veränderungen durch Vaselin bedingt waren. Sie sind aber zu unterscheiden vom Vaselinoderma verrucosum, das ich beschrieben habe.

Herr **Touton**-Wiesbaden. Ich erblicke in diesem Fall, der sich zusammensetzt aus Lichenification, Ekzematisation und wohl zeitweise auch Impetiginisation eher ein zu der sog. Prurigo diathesique Besniers gehöriges Beispiel. Das bißchen follikuläre Hyperkeratose geht kaum über einen Lichen pilaris hinaus und könnte gut der betreffenden Haut schon vor der Erkrankung eigentümlich gewesen sein.

Herr **Arzt**-Wien. Bei dem demonstrierten Falle besteht derzeit eine universelle Erythrodermie. Eine bestimmte Diagnose halte ich derzeit für unangebracht, weil im weiteren Verlaufe der Erkrankung verschiedene Krankheitsbilder sich daraus entwickeln können und damit die vorangegangene Erythrodermie erst ihre Klärung finden kann.

b) **Lupus durch 2 Injektionen von Friedmann-Serum über den größten Teil des Körpers disseminiert.** Patient mit interner Tuberkulose. Vor der ersten Friedmann-Injektion war der Lupus bis auf einige münzengroße Flecke durch Operation und chemische Methoden völlig beseitigt. Explosionsartige, unter hohem Fieber auftretende Verschlimmerung. Langsamer Rückgang durch Röntgenbestrahlungen und Sonnenbäder.

Diskussion.

Herr **Buschke**-Berlin. Ich nehme an, daß die große Dosis schuld ist an der starken Allgemeinwirkung und Ausbreitung. Ich glaube auch nicht, daß das Mittel imstande ist, den Lupus zu heilen, bei schwachen Dosen tritt aber keine solche Ausbreitung ein.

---

68. Herr **G. W. Unna**-Hamburg:

1. **Mycosis fungoides.** Typischer Fall. Prämykose am ganzen Körper, einzelne Tumoren im Nacken und an der Achselhöhle. Histologisches Präparat: Gewaltige Anreicherung pyroninophiler Substanz im subepithelialen Bindegewebe unter dem Bilde des Plasmoms. Subcutis relativ frei. Lymphlücken als Zeichen des Abbaues.

2. **Dermatitis exfoliativa.** 65jähriger Mann. Desquamation groß- bis kleinlamellig am ganzen Körper, seit $2^1/_2$ Jahren bestehend. Unerträglicher Juckreiz. Blutbild normal. Drüsenpakete nicht untersucht.

3. **Lichen planus auf alten Zosternarben.** 1889 Arsenzoster nach Medikation gegen Lichen planus. 1917 Zoster nach Rippenbruch. Arsen und Röntgen zur Bekämpfung der Neuralgien. Darauf Wiederausbruch von Lichen annularis auf alten Zosternarben.



4. **Innersekretorische Störung des Wachstums der Haare, Oberhaut und des Pigmentes** bei einem 9jährigen Mädchen mit wesentlicher Besserung auf Thyreoidintherapie.

5. **Mediofaciale Seborrhöe mit eigentümlichen Komplikationen.** Bei allgemeiner Kopf- und Gesichtsseborrhöe, Pusteln und Beulen tritt bei einem 18jährigen Mädchen Bildung von lymphhaltigen, derben, entzündlichen Strängen auf. Abheilung unter Röntgen zu koloidähnlichen Strängen.

69. Herr **Delbanco**-Hamburg demonstriert:

1. 28jähriges Mädchen mit **Morbus Herxheimer** des linken Beines. Beginn der Acrodermatitis atrophicans vor 7 Jahren im Anschluß an ein Trauma des Knies.

2. 27jähriges Mädchen mit **Lupus erythematodes sämtlicher Finger** (bis zum Beginn des Handrückens) und des **Gesichtes** [Langsame Besserung unter Röntgen[1]).]

3. 33jährigen Mann mit **fixiertem Salvarsanerythem** am rechten Oberschenkel.

4. 24jährigen Mann mit **papulonekrotischem Tuberkulid** des Rumpfes und der Extremitäten. — Sehr oberflächliche Form.

5. 23jähriges Mädchen mit **Morbus Pringle.** Keine Zeichen einer tuberösen Hirnsklerose.. Mikroskopisch Adenoma sebac. und Trichoepithelioma multiplex papul. regellos durcheinander. Geringe Abflachung unter Röntgen (vgl. Dermatol. Wochenschr. **70**; 1920).

6. 26jährigen Mann mit **Parapsoriasis guttata Brocq.** Lange ohne Erfolg auf Lues behandelt (vgl. Dermatol. Wochenschr. **71**; 1920).

7. 40jährige Frau mit **carcinomatösem Lymphbahninfarkt** an der Brust- und Bauchhaut. Beide Mammae wegen Carcinom vor 4 und 3 Jahren amputiert. Behandlung mit Röntgen. Verhältnismäßig gutes Allgemeinbefinden.

---

70. Herr L. **Müller**-Mainz: **Erythema induratum Bazin.**

Diskussion.

Herr **Veiel sen.**-Cannstatt. Da wir doch in erster Linie Therapeuten sind, spreche ich mich zu diesem Falle aus. Ich rate, das Geschwür gut zu desinfizieren (8 proz. wässerige Chlorzinklösung nach Lister). Die Bedeckung der Wunden mit 1 cm breit sich dachziegelförmig deckenden Streifen von Pereta lanillata. Der Umschlag mit in 2 proz. Borwasser getauchten Gazekompressen, die ohne Auflegen eines wasserdichten Stoffes mit einer Gazebinde festgebunden werden. Dieser Verband wird alle 2 Stunden mit 1 proz. Borwasser von außen wieder befeuchtet und darüber Wärme (Kataplasma, Thermophor usw.). Grundbedingung der Heilung: Liegen im Bett mit erhöhtem Fußende.

[1]) Anm. Inzwischen geheilt. Delbanco hält bei strenger, nicht leichter Auswahl der Fälle Röntgen beim L. eryth. für die Methode der Wahl.



71. Herr **Weygandt**-Hamburg-Friedrichsberg: Weygandt demonstriert eine 40jährige Patientin, die im Gesicht **Epheliden** und auf dem ganzen Körper eine Fülle von meist reihenweise angeordneten, flachen, verhornten Wärzchen darbietet. Auf dem Rücken ziehen von der Mittellinie 7 Streifen nach oben, konvex in springbrunnenartiger Zeichnung nach jeder Seite. Die Naevi sind verschieden stark pigmentiert. besonders dunkel in der linken Achselhöhle. Histologisch zeigt sich Wucherung der Stachelzellenschicht, Hyperkeratose und follikuläre Cystenbildung. Patientin ist geistig schwach veranlagt, 10jährig, traten Gesichtszuckungen auf, mit 18 Jahren schwere epileptische Krämpfe. Erregungs- und Dämmerzustände. Die Gesichtszüge sind auffallend plump. Es handelt sich um eine Form von tuberöser Sklerose mit bisher nicht beschriebener, angeborener Hautveränderung.

Sitzung im Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten

am 19. Mai 1921.

Prof. Dr. Nocht begrüßt die Versammlung und weist darauf hin, daß das schöne Institut, das die Dermatologen mit ihrem Besuche erfreuen, eben vor dem Kriege eröffnet wurde und daß bei der Einweihungsfeier Grüße und anscheinend herzlich gemeinte Glückwünsche aus zahlreichen Ländern, auch von den Nationen, die jetzt die deutsche Wissenschaft boykottieren wollen, überbracht wurden. Durch den Krieg wurde die Arbeit des Instituts und seine Beziehungen zum Auslande unterbrochen und man höre jetzt gelegentlich Zweifel, ob das Institut nach dem Verlust unserer Kolonien und dem unglücklichen Ausgang des Krieges noch Existenzberechtigung habe und ob nicht sein Arbeitsgebiet und das früher in reicher Fülle zuströmende Kranken- und Arbeitsmaterial zu sehr eingeschränkt worden sei. Das treffe aber glücklicherweise nicht in dem Maße zu, als vielfach, besonders außerhalb Hamburgs, angenommen werde. Der Schiffsverkehr habe ungefähr die Hälfte des Vorkriegsverkehrs wieder erreicht, die Krankenabteilung werde wieder von zahlreichen Seeleuten, Pflanzern, Kaufleuten usw. von Übersee aufgesucht und auch die wissenschaftlichen Beziehungen zu den uns nicht feindlichen, überseeischen Ländern seien in erfreulicher Wiederherstellung begriffen, ganz besonders zu Lateinamerika, wofür auch die von Brauer und Nocht herausgegebene „Revista medica de Hamburgo" eifrig und erfolgreich wirke. Eine starke Stütze habe das Institut auch durch die Gründung der Universität erhalten, deren besondere Aufgabe es ja sein solle, die Auslandskunde und die wissenschaftlichen Beziehungen zum Auslande zu pflegen.

Den so zahlreich erschienenen Dermatologen solle nun aus dem Gebiete der tropischen Hautkrankheiten und aus den sich damit berührenden Gebieten einiges in Form von Präparaten, Diapositiven und Filmen vorgeführt werden. Daran anschließend würden die Besucher in Gruppen das Institut besichtigen. Schluß mit Worten des Dankes für den zahlreichen Besuch.

Martin Mayer und Rocha-Lima besprechen an Hand von Lichtbildern, mikroskopischen und makroskopischen Präparaten eine Reihe exotischer Hautkrankheiten und mit der Haut in Beziehung stehender Affektionen.

Venerisches Granulom: Eine in Indien, Ostasien, verschiedenen Südseeinseln, Westafrika, Mittel- und Süd-



amerika u. a. O. beobachtete infektiöse Geschlechtskrankheit. Von kleinen Pusteln ausgehend entstehen torpide granulierende Geschwüre von weiter Ausdehnung an den Geschlechtsteilen selbst, dem Damm und den unteren Bauchpartien. Als Erreger wurden von Donovan 1905 aus Madras kapselkokkenartige Gebilde beschrieben, die Aragão und Vianna bei Fällen in Brasilien züchten konnten, und zwar zunächst auf Sabourauds Maltoseagar, dann auch auf anderen Nährböden; sie benannten den Bacillus, der im Gewebe zu Zoogloeabildung neigt, Calymmatobacterium granulomatis. Martini züchtete in Ostasien einen eingekapselten, kettenbildenden, gramnegativen Diplokokkus. Die brasilianischen Forscher hatten therapeutisch glänzende Ergebnisse durch intravenöse Behandlung mit Tartarus stibiatus (0,08—0,1 in 1 proz. Lösung). Mit Hilfe von Lichtbildern wird der histologische Bau erläutert, der dem eines typischen Granuloms entspricht. Man findet aber zwischen den nach der Oberfläche laufenden, von einem basalen Plasmom ausgehenden jungen Gefäßen außer zahlreich dicht gelagerten Leukocyten, Fibroblasten und den die Gefäße begleitenden Plasmazellen große einkernige Zellen, die teilweise in Vakuolen, zum Teil gleichmäßig im Protoplasma verstreut den Krankheitserreger als schwer färbbare kurze Stäbchen beherbergen.

Von **Frambösie** werden zunächst einige typische Bilder gezeigt, die darstellen, wie mannigfach die Erscheinungen der Eruptionen sein können; so zeigen mehrere Bilder von Hottentotten aus Südwestafrika disseminierte, ganz gleichmäßig ca. zehnpfennigstückgroße, flache, kaum ulcerierte Papeln. Ein Bild zeigt das zuerst von Schüffner beschriebene, eigentümlich lichenartige Exanthem im Frühstadium der Krankheit. Dann folgen Bilder der bösartigen Formen in Gestalt torpider Geschwüre und der von Baermann und Schüffner beschriebenen Ulcerationen auf Hand- und Fußfläche. Eine Reihe von Bildern zeigt den Erfolg der Salvarsantherapie; ein im Institut beobachteter Fall bei einem Europäerkind (Moulage) erwies, daß es auch bei Frambösie salvarsanresistente Fälle gibt. Die histologischen Bilder zeigen die charakteristische Ansammlung von Leukocyten in der akanthotisch erweiterten Stachelschicht der Epidermis und die plasmocytäre Infiltration der Cutis. Ferner werden die Spirochäten gezeigt, die im Gegensatz zu den Luesspirochäten nur in der Epidermis gefunden werden.

Ulcus tropicum: In den tropischen Plantagenbezirken Afrikas, Niederländisch-Indiens und vieler anderer Tropenländer stellt das Hauptkontingent aller zu behandelnden Fälle das **Ulcus tropicum.** Das in warmen Ländern weit verbreitete tropische Beingeschwür sitzt mit Vorliebe an den inneren Fußknöcheln, der Ferse oder auf Zehen. Anfangs kreisrund, wuchert es nach der Seite und in die Tiefe und führt schließ-



lich zu weitgehenden Gewebszerstörungen. Ätiologisch handelt es sich um eine Symbiose von fusiformen Bacillen und Spirochäten, letztere wurden von v. Prowazek genauer studiert und Spirochaeta Schaudinni benannt. Keysselitz und M. Mayer stellten 1908 an total exstirpierten und nach Levaditi versilberten noch kleinen Geschwüren fest, daß primär zunächst nur Spirochäten seitlich und in die Tiefe ins gesunde Gewebe sich in Massen einbohren und so das Fortschreiten verursachen, während die Fusiformen in dem gelockerten Gewebe sich später anreichern und den Zerfall zustande bringen.

Ein Schnitt durch ein ganz junges, mit dem Rasiermesser abgetragenes und nach Levaditi versilbertes Geschwür illustriert das Vorgetragene.

Von **Pilzerkrankungen** wurden besprochen:

Blastomykosen. Zunächst folgen schöne Bilder von Fällen aus Brasilien, dann wird die Gangosa, die in der Südsee vorkommt (aber zu der auch anderwärts beobachtete gleiche klinische Bilder, z. B. aus Westafrika und Südamerika, zu gehören scheinen) besprochen.

Bei Gangosa entstehen unter Halsschmerzen auf den hinteren Gaumenbögen und der Pharynxwand Ulcerationen, die zu Zerstörungen der Weichteile des Rachens und der Nasenhöhle, dann auch der harten Gewebsteile von Nasenseptum und hartem Gaumen führen. Larynx und Zunge bleiben verschont und die Zerstörung macht meist spontan halt; aber 10% der Befallenen gehen doch zugrunde (Bilder von Fülleborns Südsee-Expedition zeigen die klinische Erscheinung). Breinl hat — nachdem man einen Zusammenhang mit Frambösie, Lepra und Leishmanien vermutet hatte — 1915 in Neuguinea als Erreger Blastomyceten, die er Cryptococcus mutilans nannte, festgestellt. Eine Reihe von Diapositiven zeigt das verschiedene Verhalten von Blastomyceten im Gewebe: zuerst die kleinen Sproßpilze der Lymphangitis epizootica und der Histoplasmosis, die in großer Anzahl stets im Protoplasma großer Phagocyten eingeschlossen sind und im ersten Falle zu Absceßbildung, im zweiten zur Bildung kleiner Knötchen in verschiedenen Organen führte,n dann die Blastomykose K. F. Meyer, bei der die Sproßpilze die zelligen Elemente des Gewebes auseinanderdrängen, und schließlich die meistens als Blastomyceten beschriebenen großen Oidiomyceten, die bald extracellulär liegen, aber meistens zu mehreren Exemplaren in Riesenzellen eingeschlossen sind. In Schnittpräparaten ist die eigentümliche mehrfache Sprossen- und Sporenbildung dieser großen von einer homogenen Kapsel umgebenen Mikroorganismen zu sehen. Die meisten südamerikanischen Haut- und Schleimhautblastomykosen dürften Oidiomykosen sein. Nach einem Fall von Sporotrichose aus Brasilien werden Bilder von einer seltenen, auch in Brasilien beobachteten chronisch verlaufenden Hautkrankheit (Dermatitis verrucosa) an die Wand geworfen, die sich klinisch durch warzige



Verdickungen der Haut kennzeichnet und deren Erreger, ein Fadenpilz (Phialophora verrucosa) nur in der Gestalt brauner, sproßpilzartiger Kugeln im Gewebe gefunden wird, und zwar in der Mitte kleiner Epitheloidzellen-Tuberkel.

Eine weitere bekannte Pilzkrankheit ist der Madurafuß, s. Mycetoma:

Mycetoma oder **Madurafuß.** Durch Pilze verursachte, meist den Fuß, selten die Hand befallende Krankheit, die unter enormer Anhäufung der Pilzelemente im Gewebe zu nachfolgender Entzündung führt, in deren Verlauf es zu enormer Volumvermehrung des befallenen Körperteils, zu multipler Fistelbildung, Gewebseinschmelzung unter Ausscheidung von Pilzkörnern kommt. Einzelne Formen der Erreger stehen dem Actinomyces nahe; viele bilden gelbes, rosa, braunes oder schwarzes Pigment. Außer in Madura (s. Indien) und Ostasien auch in vielen anderen warmen Gegenden (Afrika, Süd-Amerika), aber auch in Nord-Amerika und Europa beobachtet.

Die systematische Einteilung der Formen ist besonders von Brumpt bearbeitet; es werden Originalpräparate desselben und eigene mikroskopisch demonstriert und Bilder und Präparate (darunter 4 ganze Füße) vorgeführt.

Für eine Pilzerkrankung wird auch angesehen die

Nodositas juxta-articularis. Eine symmetrisch nächst den Knie- und Ellbogengelenken in Afrika, Arabien, Sumatra u. a. O. beobachtete harmlose Affektion. Erreger sind angeblich bisher nicht gezüchtete Pilze; später kommt es zu fibröser Degeneration der Knoten (Demonstration von Bildern eines im Hamburger Institut beobachteten Falles und eines aus Sumatra). Die Züchtung der Erreger ist noch nicht gelungen.

Anschließend folgt die Besprechung von zwei merkwürdigen, ätiologisch noch nicht ganz klaren Erkrankungen, bei denen auch Pilze als Erreger verdächtigt werden.

Ainhum: Eine bei westafrikanischen Negern sehr häufige Affektion, auch bei solchen in Brasilien und andernorts beobachtet.

Es kommt zu einer entzündlichen Einschnürung der Zehenfurche am ersten Glied, besonders oft der kleinen Zehe, die schließlich zu völliger Abschnürung der kugelig deformierten Zehe führt.

Es werden Bilder von afrikanischen und brasilianischen Fällen, Röntgenaufnahmen und mikroskopische Schnitte demonstriert.

Unter **Gundu** versteht man eine bei Negern West- und Ostafrikas und andernorts beobachtete, vom Nasenbein ausgehende Tumorbildung periostitischer Art, über deren Ätiologie auch noch nichts Sicheres bekannt ist.

Histologische Bilder zeigen die starke Ansammlung von Plasmazellen



in den mit Bindegewebe ausgefüllten Markräumen des spongiösen Knochens.

Eine große Rolle spielen in den Tropen Trichophytien.

Zunächst zeigt ein Bild einen ausgedehnten „Ringwurm“, der solcherart oft Europäer tropendienstunfähig macht, als „Dhobie itch“ (= Wäscherkrätze) Ostasiens gefürchtet.

Von der Tinea imbricata der Südsee, von der ein Kalilaugepräparat mit Pilzfäden aufgestellt ist, wird ein typisches Bild gezeigt, und ferner noch zwei merkwürdige Trichophytiebilder aus Brasilien.

Dem folgen einige Bilder der in Brasilien **„Alastrim“** genannten Krankheit, bei welcher trotz schwerster, der Variola gleicher Erkrankung der Haut keine allgemeinen Erscheinungen auftreten.

Von den **protozoischen Erkrankungen** ist für den Dermatologen die wichtigste die **Hautleishmaniose,** als **Orientbeule,** Delhibeule und mit unzähligen Lokalnamen benannt.

Die klassische Form Kleinasiens und des Mittelmeergebiets ist meist die des harmlosen kleinen Geschwürs, das auch multipel auftreten kann und in der Regel an unbedeckten Körperstellen sitzt. — In den letzten 10 Jahren hat man erst mehr und mehr die Bösartigkeit mancher Formen erkannt, die zu schweren ulcerösen Prozessen auf der Haut und besonders zu weitgehenden Zerstörungen der Mund- und Nasenschleimhaut führen können (charakteristische Bilder aller Formen demonstrieren dies).

Der Erreger Leishmania furunculosa s. tropica — zuerst schon 1885 von Cunningham, später von mehreren Forschern gesehen — von Wright 1905 als Leishmania erkannt und genauer beschrieben, hat Beziehungen zu verschiedenen Flagellaten (Trypanosoma, Crithidia, Leptomonas), ist vermittels Blutagars züchtbar, wobei Leptomonasformen in der Kultur auftreten (Demonstration von Mikrophotogrammen und mikroskopischen Präparaten von Beulenabstrichen, lebenden und gefärbten Leishmaniakulturen).

In Schnittpräparaten findet man in entzündlichem Cutisfiltrat dicht unter der Epidermis das Protoplasma zahlreicher Makrophagen mit Leishmanien ausgefüllt.

Therapeutisch hat sich bei den bösartigen Formen Vianna in Brasilien Tartarus stibiatus glänzend bewährt (Demonstration von Bildern vor und nach Behandlung).

Auch die **Trypanosomenkrankheiten** bei Tier und Mensch (Schlafkrankheit), in den Tropen von großer Verbreitung und Bedeutung, haben enge Beziehungen zu Haut- und Geschlechtskrankheiten.

So ist die Beschälseuche der Pferde (Dourine), zur Zeit wieder von Polen in Deutschland eingeschleppt, eine nur durch den Geschlechtsakt übertragene Pferdekrankheit. Sie zeigt Erscheinungen auf der Haut und an den Geschlechtsorganen, auf der Haut vorübergehende lokale



Ödeme (Talerflecken), an den Genitalien Ödeme, Ulcerationen und Pigmentverluste (Bilder von Pferden aus Indien zeigen die verschiedenen Erscheinungen).

Auch bei der Schlafkrankheit des Menschen ist die Haut beteiligt in Form von flüchtigen Ödemen und Erythemen. Es werden einige typische Bilder, darunter in Hamburg beobachtete Hautveränderungen bei einem Europäer, vorgeführt. Die Veränderungen im Gehirn bei Schlafkrankheit erinnern bekanntlich an Paralyse (Zellmantel um die Gefäße).

Ein besonderes Interesse verdient die erst vor einigen Jahren in Urwaldgegenden Brasiliens entdeckte Trypanose des Menschen, die besonders mit nervösen und kardialen Erscheinungen verlaufende Chagassche Krankheit. Sie ist auch — ohne sichere Begründung — mit endemischem Kropf in Zusammenhang gebracht worden. Der Erreger, Schizotrypanum cruzi, macht eine ganz eigenartige Entwicklung durch, indem er im Blut in Trypanosomenform kreist, in den verschiedensten Geweben aber sich in geißellosen leishmaniaähnlichen Formen vermehrt. Überträger sind Wanzen, Triatoma (Conorhinus) megista. (Bilder und Präparate bezüglich der Entwicklung des Erregers und lebende Überträger werden gezeigt.)

Ganz kurz wird noch die in bestimmten Gebieten Perus endemische **Verruga peruviana** besprochen, die mit einer schweren fieberhaften Erkrankung, dem Oroyafieber (Carrionscher Krankheit) in Zusammenhang gebracht wird.

Bei Verruga entstehen merkwürdige, warzenartige Tumoren verschiedener Größe auf der Haut. Jadassohn hat solche „Warzen" zuerst erfolgreich auf Affen überimpft, auch den Vortragenden ist dies gelungen. Der Zusammenhang mit Oroyafieber, den bisher die Laien und zahlreiche Ärzte annehmen, wird von einer amerikanischen Expedition unter Strong bestritten, aber die Versuche sind nicht beweisend. Dagegen glauben sie die Erregernatur von bei Oroyafieber schon früher (u. a. 1908 von Mayer) beschriebenen Einschlüssen der Erythrocyten bewiesen zu haben und nennen sie Bartonella bacilliformis (es werden Bilder, Moulagen und Präparate gezeigt).

Die histologische Untersuchung der Verrugaknötchen hat gezeigt, daß es sich hier um eine Zwischenstufe zwischen Granulationsgewebe und echten Tumoren handelt. Sie entstehen durch Wucherung der Gefäßwandzellen, die stellenweise mit Ödem und entzündlichen Infiltraten sich vermischen, jedoch meistens als kompakte, sarkomähnliche Geschwulstteile in Erscheinung treten oder durch Bildung zahlreicher dünnwandiger, dicht nebeneinanderliegender Gefäße mit weitem Lumen einen deutlichen angiomatösen Charakter annehmen. In einigen gewucherten Angioblasten findet man im Protoplasma Einschlüsse von



runder oder länglicher Gestalt, welche die Größe eines Zellkernes weit übertreffen können. Diese Einschlüsse sind aus feinsten gleich großen Körnchen zusammengesetzt, die sich nur nach der Giemsa- und Levaditi-Methode darstellen lassen. Es liegt die Vermutung nahe, daß es sich um den Erreger der Krankheit handelt, der dann zu den Chlamydozoen-Strongyloplasmen zu rechnen wäre.

Schließlich werden mit Hilfe von Lichtbildern die im Tropeninstitut während des Krieges gemachten Untersuchungen über die Ätiologie des **Fleckfiebers** demonstriert. Demnach dürfte die in den Epithelzellen des Lausemagens sich entwickelnden Rickettsia-Prowazeki der Fleckfiebererreger sein.

Prof. Fülleborn spricht über einige durch Insekten und Würmer hervorgerufene tropische Hautkrankheiten, wobei er sich auf solche beschränkt, von denen das Institut reichlicheres Demonstrationsmaterial zur Verfügung hat.

Der Sandfloh ist ein im tropischen Afrika und in Südamerika weitverbreitetes, allerdings meist recht harmloses Übel. Das befruchtete Sandfloh-♀ gräbt sich, mit dem Kopf voran, in das Hautepithel, besonders unter den Zehennägeln ein, und sein Hinterleib schwillt dann durch die heranreifenden Eier bis zur Größe einer kleinen Erbse an, wobei das Epithel, wie der Vortragende nachwies, aber nicht durchbrochen, sondern nur bruchsackartig in die Tiefe gestülpt wird. Die reif gewordenen Eier werden schließlich durch das Hinterleibsende, das, auch die Atmungsöffnungen führend, stets an der Hautoberfläche bleibt, ins Freie abgelegt; gelegentliche schwere Gewebsschädigungen werden nicht durch die Sandflohbrut, sondern durch Sekundärinfektion der kleinen Hautwunde verursacht.

Die Maden solcher Fliegen, die für gewöhnlich ihre Brut in faulende Substanzen, wie Aas usw., ablegen, werden in wärmeren Gegenden noch häufiger als bei uns in Hautgeschwüren gefunden. Wird die Fliegenbrut, wie bei der berüchtigten Chrysomyia macellaria des tropischen Amerika, in Ohr oder Nase abgesetzt, so können die sich im lebenden Gewebe ganz wie im Kadaver rücksichtslos weiterfressenden Maden die allerschwersten Zerstörungen anrichten, die auch zu bleibenden Defekten der Nasenwandungen führen; oft genug freilich verursachen die Maden einen qualvollen Tod durch hinzutretende Sepsis, zumal die Therapie bei dem tiefen Sitze der Larven ziemlich machtlos ist. Der Vortragende zeigt eine Reihe hierauf bezüglicher schöner Lichtbilder, die das Institut seinen brasilianischen Freunden verdankt.

Weit geringer als bei diesen „Aasfliegenmaden" sind die Gewebsschädigungen bei solchen im Menschen schmarotzenden Fliegen, deren Larven obligatorisch auf die Entwicklung im Säugetier angewiesen sind, d. h. bei den Dasselfliegen und den sich biologisch gleich verhaltenden Arten



So verursacht die von dem Vortragenden seinerzeit in Deutsch-Ostafrika genauer studierte Cordylobia anthropophaga des tropischen Afrika nur kleine Hautbeulchen, aus denen die Larve, deren Hinterende in einer kleinen, sezernierenden Wunde sichtbar ist, leicht herausgedrückt werden kann.

Unangenehmer sind schon die durch Dermatobia cyaniventris des tropischen Südamerika. verursachten „Dasselbeulen", da sie Taubeneigröße und darüber erreichen können und eine bis 3 cm lange Larve beherbergen. Die merkwürdige Art, wie die legereife Dermatobia-Fliege für die Weiterverbreitung ihrer Brut sorgt, indem sie von ihr gefangene Mücken oder Fliegen mit ihren Eiern sauber beklebt, deren bald ausschlüpfende Larven von ihren unfreiwilligen geflügelten „Kindermädchen" zur Haut des späteren Dasselbeulenträgers transportiert werden — konnte an brasilianischen Originalpräparaten demonstriert werden.

Die Larven unserer heimischen Rinderdasselfliege (Hypoderma bovis) verursachen beim Menschen bekanntlich keine „Dasselbeulen", wennschon sie, gelegentlich in den Menschen verirrt, als ca. 1 cm lang werdende Maden in dessen Tela subcutanea herumwandern und Hautabscesse (gelegentlich auch Panophthalmie) machen können; besonders in Norwegen werden sie nicht selten beim Menschen angetroffen.

Oft genug ist diese „Larva migrans" in der Literatur mit der Larve der Gastrophilusfliege verwechselt worden, die an ihrem normalen Sitz, dem Pferdemagen, zwar mehrere Zentimeter lang, in die Menschenhaut verirrt aber nicht größer als ca. 1 mm wird und die im Gegensatz zur Hypodermalarve nicht in der Tela subcutanea, sondern in dem Epithel herumwandert, dabei das bekannte Bild des „Hautmaulwurfs" (Wolossjatik der Russen) hervorrufend. Im Gegensatz zu Roubaud und den französischen Autoren, die sich ihm angeschlossen haben, ist der Vortragende auf Grund seiner Befunde an westafrikanischem Material davon überzeugt, daß auch bei dem „Larbisch" oder „Oerbiß" Westafrikas (der klinisch von dem Wolossjatik der Russen nicht zu unterscheiden ist) ein im Epithel wandernder Parasit die Veranlassung abgibt und daß nicht, wie Roubaud will, eine „nicht parasitäre" chronische Entzündung oberflächlicher Hautgefäße vorliegt. Auch das pathologisch-anatomische Bild der Hautveränderungen entspricht bei dem westafrikanischen Material des Vortragenden nach da Rocha-Limas Feststellungen durchaus dem von Neumann und Rille in Mitteleuropa gefundenen und, was besonders ins Gewicht fällt, auch den Befunden von Knowles (Nordamerika), der das Glück hatte, die winzige Larve selbst auf Schnitten zu treffen, während es dem Vortragenden wie so vielen anderen nicht gelang, den Parasiten selbst aufzufinden, wohl aber den „Gang", in dem er gesteckt hatte; bei hinreichender Er-



fahrung — aber auch erst dann — soll es den russischen Ärzten übrigens häufig gelingen, vor dem Gangende eine Gastrophiluslarve nachzuweisen. Ob es sich freilich bei dem sehr weit in der Welt verbreiteten klinischen Bilde des Hautmaulwurfs (Creeping disease) immer gerade um eine Gastrophiluslarve handelt oder nicht auch um andere im Epithel wandernde Parasiten, sei dahingestellt. Bei einer ähnlichen von Castellani aus Ceylon beschriebenen an der Hand wandernden linearen Entzündung ist letzteres sogar sehr wahrscheinlich und ebenso bei manchen derartigen Erscheinungen aus Südamerika, zumal bei solchen Fällen, bei denen sich der „Gang" verzweigt, was beim echten Hautmaulwurf nie der Fall ist.

Looss spricht auf Grund einer am eigenen Körper gemachten Erfahrung die Vermutung aus, daß auch in der Haut wandernde Strongyloides- (resp. Ankylostomum-) Larven das klinische Bild des Hautmaulwurfs erzeugen könnten, jedoch ist diese Beobachtung bisher nicht bestätigt worden.

Daß diese Larven die normale Haut durchdringen können, wird vom Vortragenden kinematographisch vorgeführt und im Tierexperiment gezeigt; ebenso werden die Hautentzündungen demonstriert, die sich danach einstellen. Diese Hautentzündungen spielen als „Grounditsh" (Bodenkrätze) in der Vorgeschichte vieler Ankylostomenkranker eine gewisse Rolle, wennschon es dem Vortragenden in Übereinstimmung mit A. Plehn und anderen scheinen will, daß unter dieser Bezeichnung in Ankylostomenländern eine ganze Reihe juckender Fußaffektionen von Barfußgängern gehen, die mit Ankylostomen nichts zu tun haben. Im Anschluß daran zeigt der Vortragende eine Reihe von Lichtbildern, die sich auf seine Bestätigungen der von Looss festgestellten Wanderung der in die Haut eingedrungenen Ankylostomumlarven via Gefäßsystem zum rechten Herzen, Lunge, Trachea, Oesophagus und Darmkanal beziehen sowie Diapositive von der entsprechenden Leber-Lungen-Trachea-Oesophagus-Darmkanal-Wanderung der im Darme aus ihren Eiern ausgeschlüpften Askaridenlarven, wodurch die Befunde von Stewart bestätigt und erweitert werden (siehe Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1920 u. 1921).

Eine ganze Reihe von Hautaffektionen stehen mit der Gruppe der Filarien im Zusammenhang, von denen die tropische Elephantiasis die wichtigste ist. Man kann jetzt als gesichert annehmen, daß der durch die erwachsenen Filaria Bancrofti-Würmer bewirkte Verschluß zahlreicher Lymphbahnen zwar an sich noch keine Elephantiasis macht, daß aber das schlecht ernährte Gewebe die Ansiedlung bestimmter Kokken begünstigt, die ihrerseits zu häufig rezidivierenden Lymphangitiden und erysipelartigen Erscheinungen führen und mit der Zeit die elephantiastischen Hautveränderungen hervorrufen; die prompten



Heilwirkungen, die in Britisch-Guayana mit aus den Kokken beginnender Elephantiasisfälle hergestellten Vaccinen erzielt wurden, sprechen durchaus in diesem Sinne.

Auch der früher als Filaria, jetzt als Onchocerca volvulus bezeichnete, im tropischen Westafrika stellenweise sehr häufige Wurm, der zusammengeknäullt in unter der Haut fühlbaren, meist etwa nußgroßen bindegewebigen Knoten lebt, hat, abgesehen von seinen Beziehungen zur Elephantiasis, jetzt wieder ein erhöhtes dermatologisches Interesse gewonnen, da seine mikroskopisch kleine Larvenbrut nach Montpellier und Lacroix die Ursache der Craw-Craw genannten, in Westafrika weit verbreiteten Hautkrankheit sein soll; freilich ist „Craw-Craw" ein Sammelsurium für die verschiedensten pustulösen und papulösen Veränderungen der Negerhaut und die ätiologische Bedeutung der Filarie muß noch nachgeprüft werden.

Besonderes Interesse hat in letzter Zeit aber eine im Gegensatz zur afrikanischen fast ausschließlich unter der behaarten Kopfhaut ihre Knoten bildende Onchocerca gewonnen, die nur in ganz bestimmten Berggegenden Guatemalas vorkommt und dort nicht nur mit einem eigenartigen Gesichtserysipel (Erisipela de la costa) in Zusammenhang steht, sondern sehr häufig auch mit Keratitis punctata und chronischer Iritis verlaufende, zu Erblindungen führende Augenaffektionen hervorruft, die nach den übereinstimmenden Mitteilungen von Robles, Panchego und Calderon geradezu zauberhaft schnell in wenigen Tagen heilen, wenn die Wurmknoten operativ entfernt werden. Es bleibt kaum eine andere Erklärung übrig, als die Annahme eines spezifisch auf die Augen wirkenden Wurmtoxins.

Daß wir bei Würmern mit Toxinen zu rechnen haben, ist ja bekannt, und auch die mit hochgradiger allgemeiner und noch stärkerer lokaler Eosinophilie verlaufenden, manchen heimischen Urticariaformen ähnlichen Calabar- oder Kamerunschwellungen, die in den Gebieten des tropischen Westafrika, in denen Filaria loa vorkommt, bei Europäern ganz ungemein häufig sind, sind offenbar eine Folge von solchen Wurmtoxinen. Fast noch mehr als durch die Schwellungen, die viele Monate lang eine die andere ablösen können, werden die mit Filaria loa Infizierten oft durch die unter der Haut — gelegentlich auch der Conjunctiva — umherwandernden Würmer geplagt; zwei solcher Patienten konnten der Versammlung vorgestellt werden. Interessant für den Zusammenhang von Urticaria, Toxinen und Eosinophilie ist auch die Tatsache, daß wenige Tage, nachdem die Cercarien der Bilharziawürmer beim Baden durch die intakte Haut eingedrungen sind, sich sehr häufig Urticaria mit gleichzeitiger hochgradiger Eosinophilie des Blutes einstellt.

Zum Schlusse erwähnt der Vortragende die eigenartigen, ca. reiskorngroßen und zusammengeknäuelte Bandwurmjugendstadien ent-



haltenden Hautknötchen, die Stiles bei Sparganum proliferum, einer in den Menschen verirrten und sich dort durch Proliferation in fast allen Organen bis ins Unbegrenzte vermehrenden Bothriocephaluslarve beschrieben hat, von der das Institut reichliches Material aus Florida und Ostasien besitzt.

(Die Originalpräparate zu dem Besprochenen wurden im Kursussaal des Instituts der Versammlung demonstriert.)

Vor Beginn der eigentlichen Tagesordnung demonstrierte Mühlens eine einfache Spirochätenfärbung:

In neuerer Zeit wird in verschiedenen allzu langen Publikationen über Pallidafärbungen berichtet; dabei werden „neue“ Methoden beschrieben, von denen viele gegenüber den bewährten alten Färbungen keinen Fortschritt bedeuten. — Nirgends fand Mühlens aber eine Methode erwähnt, die sich ihm seit vielen Jahren als die einfachste und beste bewährte: Das gut lufttrockene, nicht fixierte Präparat wird über eine Färbebank (2 Glasstäbe) gelegt und nach Art des „dicken Tropfens“ mit Giemsa-Lösung (4 Tropfen auf 3 ccm dest. Wassers) begossen. Nach 10—15 Minuten langer Einwirkung der Farblösung erhitzt man sie mittels eines unter den Objektträger gehaltenen Brenners 2—3 mal bis zum Aufsteigen von Dämpfen. Nach weiteren 5 Minuten Abgießen der Farbe, vorsichtiges Abspülen mittels Eintauchen in Wasser und Lufttrocknen (nicht zwischen Fließpapier). Wie die demonstrierten Mikrophotogramme zeigen, gibt diese Färbung klare und intensiv gefärbte Bilder der Pallida. Auch die Weilsche Spirochäte und ähnliche lassen sich auf diese Weise darstellen.



Autoren- und Sachverzeichnis.

A.

B.



C.



D.



E.

F.

G.







L.

M.



N.

O.

P.





R.

S.









ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON **H. AUSPITZ** UND **F. J. PICK**

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

UNTER MITWIRKUNG VON

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

139. BAND, 1. HEFT
MIT 19 TEXTABBILDUNGEN UND TAFEL I
(AUSGEGEBEN AM 4. MÄRZ 1922)



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1922

Preis M. 88.—

Das **„Archiv für Dermatologie und Syphilis"**

erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren 3 einen Band von etwa 30—40 Druckbogen bilden. Das Mitarbeiterhonorar beträgt M. 40.— für den Druckbogen. Jeder Verfasser erhält auf Bestellung bis 10 Sonderabdrucke seiner Arbeit, falls diese $1^1/_2$ Druckbogen nicht übersteigt, unentgeltlich, die weiteren gegen Berechnung.

Manuskriptsendungen wolle man richten an:

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Jadassohn, Breslau, Leerbeutelstraße 1,

oder an

Herrn Privatdozent Dr. W. Pick, Teplitz-Schönau, Bahnhofstraße 27.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24

Fernsprecher: Amt Kurfürst 6050—6053. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin

Reichsbank-Giro-Konto und Deutsche Bank, Berlin, Dep.-Kasse C

Postscheck-Konten:
- für Bezug von Zeitschriften und einzelnen Heften: Berlin Nr. 201 20 Julius Springer, Bezugsabteilung für Zeitschriften;
- für Anzeigen- und Beilagenbeträge: Berlin Nr. 118935 Julius Springer, Anzeigenabteilung;
- für alle übrigen Zahlungen Berlin Nr. 111 00 Julius Springer.

139. Band **Inhaltsverzeichnis.** 1. Heft.

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses Seite IV!

ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON **H. AUSPITZ** UND **F. J. PICK**

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

139. BAND

MIT 40 TEXTABBILDUNGEN UND TAFEL I



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1922



Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.

1. Heft. (Ausgegeben am 4. März 1922.)

2. Heft. (Ausgegeben am 21. März 1922.)

3. Heft. (Ausgegeben am 6. April 1922.)



(Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der I. Universität in Moskau [Vorstand: Prof. Dr. W. Iwanow].)

Casus pro diagnosi: Keratosis follicularis sclerotisans?

Von

Prof. **W. W. Iwanow**, und Priv.-Doz. **A. Tischnenko.**
Vorstand der Klinik, I. Assistent der Klinik.

Mit 1 Textabbildung und Tafel I.

(Eingegangen am 16. Juni 1921.)

Im Jahre 1920—1921 wurde in der Klinik ein Fall von eigentümlicher Erkrankung der Haut beobachtet, welcher zu keiner bestimmten Dermatose ganz paßte.

Die Krankengeschichte ist in Kürze folgende: Frl. Anna B.[1]), 20 Jahre alt, Studentin der Medizin, Jüdin, gebürtig aus dem Chersonschen Gouvernement, wurde am 30. X. 1920 wegen einer schwach juckenden, zeitweise das Gefühl von Stechen verursachenden Erkrankung der Haut der linken Seite aufgenommen.

Der Vater der Kranken starb im Alter von 54 Jahren an Magenkrebs. Die Mutter leidet an Venenerweiterung der unteren Extremitäten. Von den 7 Geschwistern starb eines im Alter von 18 Jahren am Flecktyphus, 3 aus unbekannten Ursachen; die übrigen 3 sind gegenwärtig vollkommen gesund. Syphilis, Tuberkulose, chronische Erkrankungen der Haut, nervöse Leiden und geistige Störungen sind in der Familie nicht beobachtet worden.

Die persönliche Anamnese bietet nichts Besonderes. Die Kranke wurde rechtzeitig geboren, von der Mutter genährt, fing zur rechten Zeit an zu gehen. Im 6. Lebensjahre Masern ohne Komplikationen. Die Menses begannen im 15. Jahre. Die Kranke menstruiert alle 3 Wochen 3 Tage lang in normaler Menge, in letzter Zeit mit Schmerzen. Seit 2—3 Jahren hat sie häufig Herzklopfen und empfindet ohne sichtbare Ursachen einen schroffen Wechsel der Gemütsstimmung. Übergänge von Heiterkeit zu Trauer und umgekehrt.

Status praesens.

Mittlerer Wuchs, wohlgenährt, gut entwickeltes Knochen- und Muskelsystem; virgo intacta. Brust- und Bauchhöhle o. B. Herzdämpfung normal, Herztöne rein. Puls regelmäßig, 70 Schläge in 1′; das Herz zeichnet sich durch starke Erregbarkeit aus. Blut: Hb — 90% (Sahli); rote Blutkörperchen 4 400 000, weiße 6830. Die leukocytäre Formel zeigt keine Abweichung von der Norm.

Sinnesorgane normal. Kniesehnenreflexe etwas erhöht. Am Rumpfe ausgeprägter Dermographismus; führt man auf demselben Striche mit dem Stiel

[1]) Demonstriert in der Moskauer Venerologischen und Dermatologischen Gesellschaft 3. IV. 1921.



des Hammers, so erhält man rote Streifen von $1\frac{1}{2}$ cm Breite, die 15—20 Minuten anhalten.

Urin schwach alkalisch, spez. Gewicht 1014, enthält weder Eiweiß noch Zucker.

Körpergewicht 58,75 kg.

Haut ist etwas dunkler pigmentiert als gewöhnlich. Brünette; Haarwuchs normal; Haar glänzend. Nägel gut entwickelt.

Schweißabsonderung normal, Fettabsonderung etwas verstärkt an der Nase und am Kinn, wo sich zahlreiche Comedonen finden.

Am Kopf starke pityriasiforme, grau-gelbe Schüppchen bildende Abschilferung. Eine ähnliche, jedoch schwächer ausgeprägte Abschuppung in beiden Nasolabialfalten. An beiden oberen und unteren Extremitäten zahlreiche miliare Papeln eines ziemlich stark entwickelten Lichen pilaris. An der Außenfläche der unteren Drittel beider Unterschenkel schwache Anzeichen von Eczema seborrhoicum, in Gestalt von Rötung der mit kleienartig abschilfernder Epidermis bedeckten Haut.

Die eigenartige Hautaffektion betrifft die Haut der linken Seite im Gebiete der falschen Rippen und der anliegenden Teile in Gestalt eines 12 × 8 cm großen unregelmäßigen Ovals, dessen Längsachse von oben und hinten nach unten und vorn gerichtet ist und das den Raum zwischen der hinteren und vorderen Subaxillarlinie einnimmt. Da ziemlich dunkel pigmentierte Stellen mit farblosen und mit braun-roten abwechseln, ist die Färbung eine bunte. Lanugohaare fehlen hier gänzlich. Im Zentrum des Ovals ist die Hautfarbe blässer als normal. Die Öffnungen der Follikel sind nicht sichtbar. Die Furchungen der Haut sind kaum wahrnehmbar, in den entfärbten Teilen fehlen sie fast gänzlich. Die braun-rötlichen Partien scheinen etwas über das Niveau der Haut hervorzuragen, die dunkelpigmentierten liegen in einer Ebene mit derselben, die entfärbten sogar ein wenig tiefer. In der zentralen Partie sind einige kleine, etwas eingesunkene Närbchen sichtbar, von denen das tiefste die Größe eines Hanfkorns erreicht. In den obenerwähnten braun-rötlichen Partien, die sich über das gesamte Niveau der erkrankten Stelle ein wenig erheben, gewahrt man einige oberflächliche Follikulitiden in Gestalt von Miliarpapeln von der Größe eines Hirse- bis Hanfkorns. Einige davon haben im Zentrum eine Eiterpustel und frischere Rötung an der Peripherie. Die ganze erkrankte Stelle ist mit schwarzen, festen, an Comedonen erinnernden Gebilden übersät, die wie Pfropfen in grübchenförmigen Vertiefungen der Haut, tiefer als ihr Gesamtniveau, liegen, stellenweise aber sich um 1—2 mm darüber erheben. Diese Pfröpfchen lassen sich ziemlich leicht herausdrücken. Unter dem Mikroskop erscheinen sie als zu einer festen Masse zusammengepreßte Epithelzellen (siehe Taf. I).

Die gesamte Cutis dieser ganzen Partie fühlt sich deutlich derb an. Ihre Umgebung ist in einem Umkreis von 5—6 mm leicht gerötet, aber von



normaler Konsistenz. Im Gebiet dieser Zone, wie auch außerhalb derselben in ihrer nächsten Umgebung liegen die oben erwähnten Comedonen ähnlichen schwarz gefärbten, in Vertiefungen der Haut sitzenden Gebilde. Entzündliche Erscheinungen im Gebiet dieser Gebilde fehlen völlig.

Das ganze betroffene Gebiet ist auf den tieferliegenden Teilen verschieblich, die Haut ist leicht faltbar, wobei die Falten größer, gröber und weniger elastisch sind als die der nicht betroffenen Stellen desselben Gebiets. Die Sensibilität der Haut für Berührung wie für Schmerz und Temperatur ist auf dem betroffenen Gebiet völlig erhalten. Nach einer Injektion von 0,01 pilocarpin. mur. entstand eine deutliche Schweißsekretion der Haut mit Ausnahme der betroffenen Stelle, die völlig schweißlos blieb. v. Pirquetsche Reaktion blieb negativ, übrigens war das Alttuberkulin augenscheinlich von nicht genügend guter Qualität.

Die Temperatur des betroffenen Gebiets entsprach völlig der Temperatur der gesunden Haut (28° R).

Während ihres Aufenthalts in der Klinik vom 30. XII. 1920 bis zum 11. IV. 1921 wurden der Kranken anfangs 2 mal täglich Verbände mit Ung. sulfurat. rubr. Lassari gemacht. Außerdem wurde 2 mal Röntgenbestrahlung versucht (25. III. und 9. IV., $^1/_2$ Erythemdosis, Röhre mittlerer Härte). Wesentliche Veränderungen des Krankheitsbildes wurden während dieser Zeit nicht beobachtet. Nur die Anzahl der Follikulitiden nahm wesentlich ab, d. h. nur manchmal erschienen da und dort einzelne Follikulitiden, und es kam nicht mehr zur Entstehung größerer follikulärer Eiterbildungen. Nach der Peripherie zu, besonders im hinteren oberen und vorderen unteren Teil des betroffenen Gebiets breitete der Krankheitsprozeß sich aus. Hierbei konnte man beobachten, wie auf äußerlich normaler Haut Comedonen ähnliche, in den Follikularmündungen liegende Hornneubildungen entstanden. Nur um einige von ihnen entstanden mit der Zeit reaktive Entzündungserscheinungen und es bildeten sich entzündliche Follikulitiden. Von diesem Moment riefen die bisher keine subjektiven Empfindungen hervorrufenden Bildungen ein leichtes Juckgefühl und ein Gefühl von leisem Stechen hervor. Entsprechend der größeren oder kleineren Anzahl der Follikulitiden zu verschiedenen Zeiten waren auch die subjektiven Beschwerden mehr oder weniger ausgesprochen.

Im allgemeinen bekamen wir während der Beobachtung der Kranken den Eindruck, daß die Follikulitiden nicht das Wesen des Krankheitsprozesses bilden, sondern sie beteiligen sich an dem Prozeß anscheinend nur sekundär und zufällig unter dem Einfluß von verschiedenen Reizungen hauptsächlich bei Anwendung von Salben, besonders wenn diese aus schlechtem Vaselin hergestellt sind. Dasselbe kann man auch von der braun-rötlichen Färbung sagen, die an einigen Stellen zutage tritt. Diesen Eindruck bekommt man hauptsächlich dadurch, daß die



Ausbreitung des Prozesses nach der Peripherie hin mit der Bildung von comedoähnlichen Hornpfröpfchen ohne jegliche Entzündungserscheinungen in der Umgebung einhergeht. Wir möchten hier betonen, daß während der vorhergehenden Behandlung, wie aus der Anamnese zu ersehen ist, Methoden, welche zur narbigen Veränderung der Haut führen konnten, nicht angewandt wurden.

Zur histologischen Untersuchung wurde am 14. II. 1921 ein Hautstückchen aus dem oberen Rand des betroffenen Gebiets mitsamt einer kleinen perifollikulären Papel im Anfangsstadium ihrer Entwicklung (klinische Erscheinung von Vereiterung war noch nicht zu beobachten) und der anliegenden makroskopisch nicht erkrankten Haut ausgeschnitten. Äußerlicher Umstände wegen ist es uns nicht gelungen, die histologische Untersuchung mit der nötigen Vollständigkeit durchzuführen, so z. B. konnten Serienschnitte nicht gemacht, einige Färbungsmethoden usw. nicht angewendet werden, wodurch unter anderem sich der Umstand, daß die Papel, von welcher die Rede war, nicht in den Schnitt geraten ist, erklärt. Nach Härtung mit Formalin und Einbettung in Celloidin wurden die Präparate auf gewöhnliche Weise gefärbt (Hämatoxylin und Eosin, Hämatoxylin und v. Gieson, Hämatoxylin und saures Safranin nach Minervini). Mikroskopisch bieten sie im wesentlichen folgendes Bild:

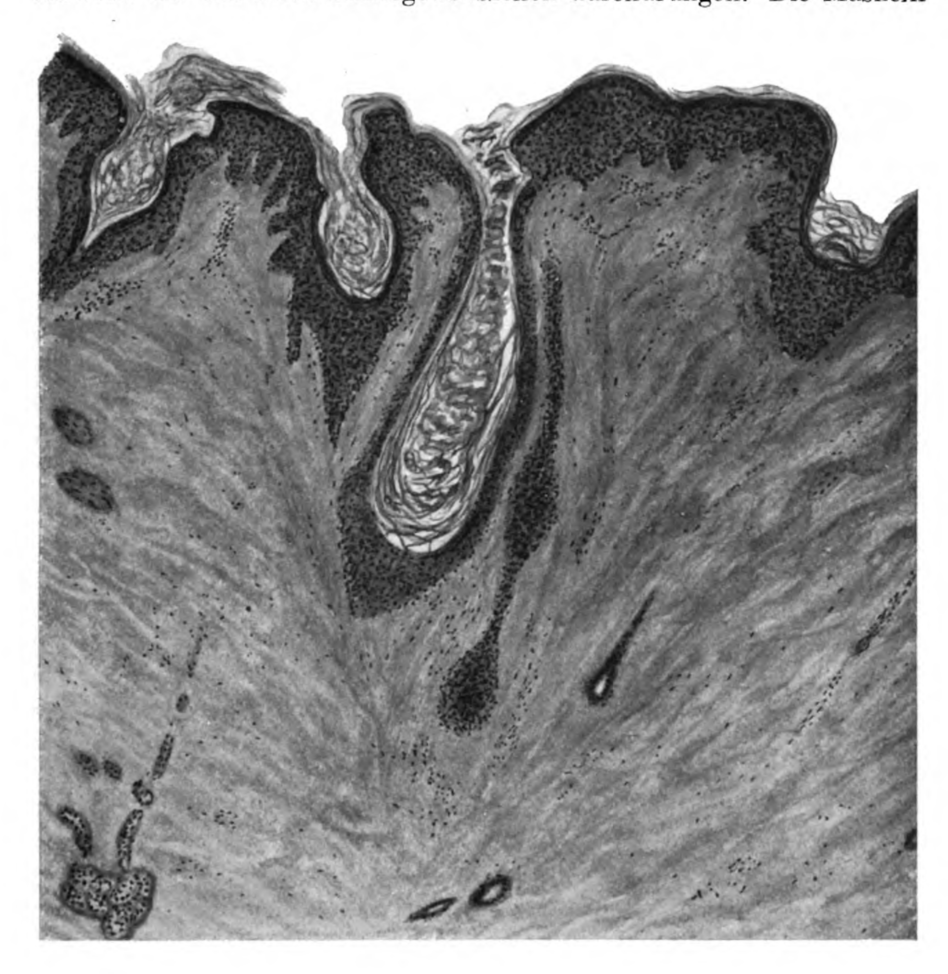
Die Epithelschicht ist im allgemeinen wenig verändert und bietet stellenweise die Erscheinungen einer mäßigen Acanthose dar. Außerdem sieht man nahe aneinanderliegende Vertiefungen, die in das niedriger liegende Derma auf verschiedene Tiefen eindringen. Bei näherer Betrachtung erwiesen sie sich als veränderte Haarfollikel.

Das Stratum granulosum ist gut ausgebildet, stellenweise besteht es aus 4—5 Reihen von Zellen. In den Wänden der tiefer liegenden Follikel zeigt das Epithel unbedeutende Veränderungen vom Typus der Altération cavitaire. Die oben erwähnten Follikel sind mit reichlichen Hornmassen gefüllt. In keinem von ihnen wurden Haare gefunden.

Was die Cutis propria betrifft, so findet man in ihr eine bedeutende Verdickung zu einer kompakten Masse vereinter, mehr oder weniger parallel verlaufender Bindegewebsbündel, die stellenweise homogenisiert sind und ihre faserige Struktur verloren haben. Diese veränderten Partien des Bindegewebes umschließen die Reste der Haarfollikel und sind an der Stelle der zugrunde gegangenen Follikel lokalisiert, sie sind auch im Stratum papillare sichtbar, wobei die Konfiguration der Papillen wenig verändert ist. Schwächer, aber doch ziemlich merklich, ist das Bindegewebe auch in den unteren Teilen des Coriums verändert; die Bindegewebsfasern sind aber nicht homogenisiert, entzündliches Infiltrat fehlt. Nur in der Umgebung von besser erhaltenen Follikeln findet man ein unbedeutendes hauptsächlich aus Rundzellen bestehendes



wesentlich perivasculäres Infiltrat. Verhältnismäßig sehr gering ist auch die Zahl der spindelförmigen, zwischen den Bindegewebsbündeln zerstreuten Zellen. Elastische Fasern sind überall sichtbar, sie sind manchmal deutlich auch in den Papillen ausgeprägt, aber überall sind sie dünn und deutlich rarefiziert. Die Nerven sind teilweise erhalten, teilweise wie mit fixen Bindegewebszellen durchdrungen. Die Muskeln



der Haut sind stellenweise gut entwickelt, stellenweise dringt Bindegewebe zwischen die Muskelfasern ein. Im Unterhautbindegewebe sind keine bedeutenderen Veränderungen nachweisbar.

Was den Drüsenapparat betrifft, so fehlen die Talgdrüsen fast völlig. Ebensowenig findet man in den Präparaten normale Haarfollikel. Stellenweise nur sind Epithelialzüge und -inseln in Form von Resten gewesener Follikel erhalten. Die Haare und ihre Reste fehlen. In der Umgebung eines solchen Follikelrestes ist es gelungen, Fremdkörper-

riesenzellen zu finden. Schweißdrüsen finden sich nur in geringer Anzahl in Form schwach entwickelter, größtenteils etwas geschrumpfter Knäuel mit abgeflachtem Epithel, das seine regelmäßige Lage eingebüßt hat. Die Ausführungsgänge sind nicht zu finden. Die Zahl der Gefäße ist wie in Pars papillaris, auch in Pars reticularis geringer als normal. Die Adventitia vieler Gefäße ist bedeutend verdickt, wobei das Bindegewebe auch hier manchmal homogenisiert ist und keine Zellen enthält. Das Endothel ist wenig verändert, nur in manchen Gefäßen ist es angeschwollen. Das Lumen vieler Gefäße stark klaffend, Erythrocyten sehr selten; in manchen Gefäßen ist das Lumen stark verengt, aber doch deutlich. In der Umgebung mancher Gefäße geringes perivasculäres Infiltrat.

Man kann das Gesagte in kurzen Worten folgendermaßen zusammenfassen: Auf fürs Auge anscheinend unveränderter Haut des Rumpfes entwickelt sich eine augenscheinlich von den Follikeln ausgehende circumscripte Erkrankung, die in einer Hyperkeratose ihrer Mündungen besteht. Sekundär entstehen an einer kleinen Anzahl solcher hyperkeratotischer Follikel wahrscheinlich durch zufällige Momente hervorgerufene perifollikuläre Papeln. Ein Teil derselben vereitert weiterhin im Zentrum. Der ohne Bildung von Infiltraten resp. Eiterungen sich im Follikel abspielende Prozeß hinterläßt eine bleibende bedeutende Erweiterung seiner Mündung. Das perifollikuläre Infiltrat bedingt eine Hyper-, im weiteren Verlauf eine Depigmentation mit deutlicher narbenähnlicher Atrophie der Haut; nach stärkerer Vereiterung eines solchen Infiltrats bleibt eine mehr oder weniger tiefes, farbloses Närbchen. Der Wechsel der erwähnten kleinen Bezirke von fast normal gefärbter Haut mit hyper- und depigmentierten, wie auch mehr oder weniger dunkel gefärbten Stellen bietet ein eigentümliches buntes Bild. Dazu kommt noch eine deutliche Verhärtung und Verdickung der Haut des ganzen betroffenen Gebiets, das Fehlen von Haaren und der Schweißsekretion (Probe mit Pilocarpin) bei unveränderter Sensibilität der Haut.

In den mikroskopischen Präparaten fällt außer der sehr starken Verhornung der Follikelwände, die mit Zugrundegehen des follikulären Apparats und der Schweißdrüsen einhergeht, eine eigentümliche Veränderung des Bindegewebes im Sinne deutlicher Sklerosierung, stellenweise mit Homogenisierung bei fast völligem Fehlen eines entzündlichen Infiltrats auf. Dabei gehen alle Hautadnexe zugrunde und auch ein beträchtlicher Teil des elastischen Gewebes. Vielleicht stellen die dünnen Fasern, welche man im Präparat sieht, ein neugebildetes elastisches Gewebe dar. In den Prozeß werden auch die Gefäße hineingezogen, wobei die Sklerosierung, wie es scheint, auf die Gefäße von dem benachbarten Bindegewebe übergeht; das Endothel wird wenig verändert; die Blutzirkulation in den Gefäßen ist schwach.



Wie ist dieses ganze Bild zu verstehen und sein Wesen zu denken? Mit welch einer Dermatitis haben wir es hier zu tun? Versuchen wir uns zurechtzufinden, und unterwerfen wir zu diesem Zweck einer kurzen Durchsicht diejenigen Dermatosen, die morphologisch dieser Erkrankung ähneln.

Die Keratosis follicularis contagiosa Brooke mit ihren harten, verhornten, mehr oder weniger hervorstehenden follikulären Pfröpfen, die zu Platten mit pigmentierter Peripherie zusammenfließen, bietet ein Bild, das dem oben beschriebenen nicht ähnelt.

Ein ebenso abweichendes Bild gibt die der eben beschriebenen nahestehende Erkrankung Lichen spinulosus, wie auch die ihr verwandte Acné kératique (Tenneson et Leredde), die sehr oft sich auf dem Rumpf und den Glutäen ausbreitet.

Unser Fall hat auf den ersten Blick einige Ähnlichkeit mit der von Arnozan und Dubreuilh[1]) beschriebenen Form, die in naher Beziehung zur Sycosis lupoide Brocq steht, welche ihrerseits augenscheinlich dem Ulerythema sycosiforme Unna entspricht. Weiter als bis zur Entstehung perifollikulärer Närbchen, wie in unserem Fall, geht sie aber nicht. Die deutliche Rötung und Verdickung der Haut wie auch ihre Infiltration bei der letzteren Dermatose schließt jede Möglichkeit einer Identifikation mit unserem Fall aus.

Dasselbe muß auch von derjenigen Form gesagt werden, die mit dem Ulerythema ophryogenes Unna-Taenzer zusammenfällt, und zwar von der Keratosis pilaris rubra atrophicans faciei, die unter anderem auch den Rumpf befallen und zur Entwicklung netzförmiger anastomisierender zarter, narbiger Flecken führen kann. Dort handelt es sich aber um die Entwicklung von Teleangiektasien, angioparetischen und erythematösen Flecken. Ihr hauptsächliches morphologisches Element ist die Papel einer peripilären Folliculitis, die durchaus zur Entstehung einer kleinen Narbe führt. Die betroffene und die umgebende Haut ist trocken, befindet sich in einem der Ichtyosis ähnlichen Zustand, als deren leichtere Formen einige Autoren die schwach ausgeprägten Formen dieser Dermatose auch ansehen.

Im Gegensatz dazu zeigt unsere Erkrankung einige Ähnlichkeit mit derjenigen Form der Lupus érythémateux fixe, welche Besnier Lupus érythémato-folliculaire und Lenglet[2]) Lupus érythémato-acnéique nennt. Aber der ihr zugrunde liegende entzündliche Prozeß, das Vorhandensein mehr oder weniger ausgeprägter hyperkeratotischer zwischen den Follikeln gelegener Stellen, mit Hinterlassung sehr tiefer kleiner Narben an Stelle jeder peripilären Papel einerseits, andererseits die äußerst seltene Vereiterung derselben schon abgesehen von anderen histologischen Veränderungen unterscheidet diese Erkrankung vom Krankheitsbild unseres Falles.



Fast dasselbe läßt sich bezüglich der Ähnlichkeit mit der von Unna[3]) unter dem Namen Ulerythema acnéiforme beschriebenen Form, die der eben beschriebenen sehr nahe steht, sagen.

Es ist wohl kaum möglich, von dem selten zu beobachtenden Vorkommen von Acne (Koebner) und Follikuliten [White[4])] auf den Sklerodermieplaques zu reden, da die Verdickung des Gewebes in unserem Falle sich nach dem Auftreten der Keratose in den Follikelmündungen entwickelte, was deutlich am Rande der erkrankten Partie verfolgt werden konnte. Dazu widerspricht auch der Verlauf sowie der Charakter der histologischen Veränderungen den Befunden bei Sklerodermie en plaques.

Eine gewisse Ähnlichkeit (dank der Buntheit des Bildes) mit der Poikilodermia atrophicans vascularis Jacobi[5]) ist eine nur scheinbare, da bei näherer Betrachtung in unserem Fall vor allem die netzartig gezeichneten atrophischen Stellen mit Teleangiektasien und kapillären Blutergüssen fehlen; dagegen beobachtet man eine Verdickung und Verdichtung der Haut, wobei stellenweise die Follikulitiden mit Entwicklung von Eiterherden einhergehen.

Die vorzugsweise am Körper von Individuen, die an Acne vulgaris leiden, zu beobachtenden weißen atrophischen und narbenähnlichen perifollikulären Flecke [Jadassohn-Iwanow[6])] zeichnen sich durch die Eintönigkeit des Krankheitsbildes aus, welches im Erscheinen bleibender, farbloser, atrophischer Stellen zwischen normaler Haut ohne starke Pigmentation, ohne Follikulitiden und Verdickung der Haut mit bevorzugter Lokalisation für seborrhoische Erkrankungen am Rumpf besteht. Wenn aber das klinische Bild der „atrophischen Flecken“ sich scharf von dem Bilde der betreffenden Krankheit unterscheidet, so ist die Verlaufsweise der histologischen Veränderungen in vielem analog. Bei den „weißen Flecken“ spielen die Comedonen die Rolle eines Fremdkörpers, welcher zur chronischen entzündlichen Reaktion des benachbarten Bindegewebes führt. In unserem Falle spielt diese Rolle der Hornpfropf im Haarfollikel; was aber zu der Bildung des Hornpfropfes führt — eine parasitäre, chemische oder trophische Ursache — das ist eine Frage, die man nicht einmal annähernd beantworten kann.

Wir sehen also, daß das Bild der eigentümlichen Veränderungen in unserem Fall augenscheinlich in den Rahmen keiner bis jetzt bekannten Dermatose hineinpaßt. Die Ätiologie der Erkrankung bleibt ebenfalls unbekannt.

Es ist möglich, daß weitere Beobachtungen solcher Fälle die Möglichkeit geben werden, außer einer näheren Erklärung ihrer Pathogenese ein genaueres Verständnis für die oben beschriebenen analogen Veränderungen zu schaffen und damit die Erkrankung in eine bereits bekannte Dermatosenform einzureihen.



Es ist möglich, daß ähnliche Erkrankungen bereits unter irgendeinem anderen Namen beschrieben wurden. Im anderen Fall wird es notwendig sein, diese seltene Erkrankung als selbständige abzuteilen und, ihre klinischen und histologischen Eigentümlichkeiten in Betracht ziehend, ihr provisorisch den Namen Keratosis follicularis sclerotisans beizulegen.

Literatur.

[1]) Brocq, L., Traité élémentaire de Dermatologie pratique 1907, T. I, S. 780. — [2]) Lenglet, Lupus érythémateux. La pratique dermatologique (Besnier, Brocq et Jacquet) 1902, T. III, S. 387. — [3]) Unna, P., Ulerythema acneiforme. Atlas seltener Hautkrankheiten 1889. Liefg. I. — [4]) White, J., Arch. of Dermatol. 1875, zit. Luithlen, Sklerodermie. Mračeks Handbuch der Hautkrankheiten 1904, T. III, S. 139. — [5]) Jacobi, E., Poikilodermia atrophicans vascularis. Iconographia dermatologica 1908, Fasc. III, S. 95. — [6]) Iwanow, W., Über weiße atrophische und narbenähnliche perifoll. Flecke der Rumpfhaut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. LXIV, H. 3. 1903.



(Aus der Lupusheilstätte zu Hamburg [Vorstand: Dr. P. Wichmann].)

Neue Wege der spezifischen Therapie der Haut- und Schleimhauttuberkulose.

Von

P. Wichmann.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. Juni 1921.)

Die spezifische Therapie der Tuberkulose hat in den letzten Jahren einige bemerkenswerte Neuerungen gezeitigt. Es sind dies: Der Ausbau der Cutanimpfung mit Alttuberkulin nach Ponndorf, die Behandlung nach Friedmann und mit Partialantigenen nach Deycke-Much.

Angesichts des großen Interesses, welches diese Methoden für die gesamte Tuberkulosetherapie in Anspruch nehmen, erscheint es wichtig, von dermatologischer Seite kritisch Stellung zu nehmen, zumal da wir bei unserem objektiv wahrnehmbaren Material einer Täuschung nicht so leicht ausgesetzt sind wie die inneren Kliniker.

Die folgenden Ausführungen betreffen die diesbezüglichen Erfahrungen an der Lupusheilstätte zu Hamburg sowie eigene Untersuchungen, welche neuere Wege der passiven und aktiven Immunisierung bei Tuberkulose betreffen.

Was zunächst die Impfung nach Ponndorf[1]) betrifft, so muß betont werden, daß, obwohl wir hier konzentriertes Tuberkulin verwenden, die Resorption des Tuberkulins nur in unbedeutendem Maße vonstatten geht. Infolgedessen bleibt auch eine klinisch sichtbare Herdreaktion in sehr vielen Fällen sicherer Tuberkulose aus: Der Ponndorf ist daher für diagnostische Zwecke eine recht unbrauchbare Methode. Diese mangelhafte Resorption hat aber auch ihre gute Seite; sie bewirkt, daß die Giftkomponente des Tuberkulins zurückgehalten wird, so daß ich die Ponndorfsche Impfung als die ungefährlichste Methode der Tuberkulinbehandlung bezeichnen kann. Therapeutisch haben wir diese Impfung bei über 300 Fällen von Haut-, Schleimhaut- und Knochentuberkulose durchgeführt. So vorzüglich einzelne Ergebnisse sich dar-

[1]) Wichmann, Die cutane Tuberkulinbehandlung nach Ponndorf. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 42.



stellen, so muß doch gesagt werden, daß nur ein kleiner Prozentsatz Heilung, ein etwas größerer Besserung, die Mehrzahl der Kranken aus dieser Methode keinen Nutzen haben kann, weil eben in der Mehrzahl der Fälle höchstens eine Tuberkulinimmunität, aber keine Tuberkuloseimmunität erzielt wird. Hervorzuheben ist, daß die Tuberkuline sich außerordentlich verschieden wirksam erweisen. Eine Schädigung sahen wir nur in einem progredienten Fall von Gesichtslupus.

Bei gewissen skrofulösen Krankheitsbildern sind die Ergebnisse ungleich günstiger, doch erscheint es mir sehr fraglich, ob man hier noch von einer spezifischen Therapie im eigentlichen Sinne reden darf. Die torpiden Formen der Skrofulose erscheinen ungleich geeigneter für diese Therapie als die Fälle mit erethischem Habitus.

Während sich diese Methode angesichts ihrer Ungefährlichkeit und der doch immerhin bestehenden relativen Heilungsaussichten in der Praxis halten wird, glaube ich, daß die Friedmannsche Behandlung[1]) mit lebenden Kaltblüterbacillen immer weniger Anhänger finden dürfte. Von den 7 Fällen von Lupus und Hauttuberkulose, die Friedmann selbst in der Lupusheilstätte zu Hamburg behandelt hat, war bei 5 eine deutliche Aktivierung und Propagierung der Tuberkulose festzustellen. Allerdings hat in einem Fall eine Überdosierung stattgefunden. In einem weiteren Fall war keine Beeinflussung erreicht, in einem weiteren erfolgte nach anfänglicher auffallender Besserung der Hauttuberkulose schnell eintretende Kachexie und Tod durch Lungentuberkulose.

Ein zweifellos neuer Weg war durch die Aufschließung des Tuberkelbacillus durch Deycke-Much und Behandlung mit diesen Partialantigenen gegeben. Unser Material umfaßt 110 Fälle von Lupus, Haut-, Schleimhaut- und Knochentuberkulose. Unsere Beobachtungen liegen 3 Jahre zurück. Bei der kritischen Beurteilung der Ergebnisse erhoben sich zwei Fragestellungen im Sinne der Autoren.

Erstens: Inwieweit gibt die Reaktion auf Partialantigene eine immunbiologische Kontrolle des Ablaufs der Tuberkulose im Sinne der „mathematischen Immunitätsanalyse" ab. Hierauf ist zu sagen, daß in der Tat in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit Zunahme der Antikörperbildung auf PA. eine Besserung, mit Abnahme eine Verschlechterung der Tuberkulose Hand in Hand geht (s. Tab. A u. B). Jedoch ist die Gruppe der Patienten nicht gering, die trotz erheblicher Vermehrung von AK. auf PA. beziehungsweise Vermehrung und Neubildung von AK. eine deutliche Zunahme ihrer Tuberkulose zeigen (s. Tab. C). In dieser letzten Gruppe wird also meines Erachtens durch die Partialantikörperbildung die Partialantikörperimmunität, nicht eine Tuberkulose-

[1]) Wichmann, Erfahrungen mit dem F. F. Friedmannschen Heilmittel usw. Dermatol. Wochenschr. 59. 1914.

Lupus des Gesichtes. Stillstehender Prozeß.

Cutis	Am 19. VI. 1917				Kompl.
A	1:10 Mill.	1:100 Mill.	1:1000 Mill.	1:10000 Mill.	—
F	+ 1:10000	1:100000	1:10 Mill.	1:10 Mill.	—
N	1:1000	1:10000	1:100000	1:1 Mill.	—

1. Serie M.Tb.R.

Cutis	Am 13. VIII. 1917				Kompl.
A	+ 1:10 Mill.	+ 1:100 Mill.	+ 1:1000 Mill.	(+) 1:10000 Mill.	+
F	+ 1:10000	+ 1:100000	(+) 1:1 Mill.	1:10 Mill.	+
N	+ 1:1000	(+) 1:10000	1:100000	1:1 Mill.	+

2. Serie M.Tb.R.

Cutis	Am 15. X. 1917				Kompl.
A	+ 1:10 Mill.	1:100 Mill.	1:1000 Mill.	1:10000 Mill.	+
F	+ 1:10000	1:100000	1:1 Mill.	1:10 Mill.	+
N	+ 1:1000	1:10000	1:100000	1:1 Mill.	+

3. Serie M.Tb.R.

Die Lupus verfärbt sich gelblich und flacht ab. Unter Einwirkung von Pyrogallol und Quarzlampe erfolgt schnelle Abheilung. Es scheint eine unterstützende Wirkung der P.A. vorhanden zu sein. 6. II. 1918.

Tab. A. Deutliche Zunahme der Partialantikörperbildung in Cutis und Serum (s. Kompl.).

immunität angezeigt. Im übrigen hat das Handinhandgehen der Vermehrung der Partialantikörperbildung mit der Besserung der Tuberkulose nichts Wunderbares an sich, sondern stellt einen natürlichen, selbstverständlichen Vorgang dar. Denn ein Körper, der noch die Kraft hat, sich seiner Tuberkulose zu erwehren, ist imstande, sich gegen alle möglichen Antigene, auch gegen die PA. zu erwehren. Ein kranker Körper ist nicht dazu fähig.

Des ferneren erhebt sich die Frage, wie die PA. als Therapeuticum zu bewerten sind. Unter unserem Material von 110 Fällen haben wir 102, bei denen die Beurteilung abgeschlossen werden konnte. Von diesen sind eindeutig günstig beeinflußt 8 Fälle (eine Skrofulose, eine Nierentuberkulose, eine Rachentuber kulose, 5 Lupusfälle). Die Rachenschleimhauttuberkulose heilte ohne Lokaltherapie restlos ab. Die Nierentuberkulose zeigte ein Ergebnis, das klinisch einer Heilung fast gleich war, die Skrofulose eine anscheinende Heilung, die 5 Lupusfälle wiesen eine wesentliche Besserung auf. Der Einfluß der PA. war hier trotz der angewandten Lokaltherapie unverkennbar. Allerdings hat diese Besserung nur bei 3 Fällen angehalten. Schädigungen im Sinne einer Aktivierung und Propagierung sahen wir in 5 Fällen. Somit haben auch die PA. die auf sie gesetzten Hoffnungen nicht erfüllt, wenngleich mit

Lupus des Halses und des Gesichtes, ursprünglich in spontaner Abheilung begriffen, nimmt einen progredienten Charakter an (Unterernährung).

Cutis	Am 10. IV. 1917				Kompl.		Cutis	Am 20. II. 1918				Kompl.
A	+ 1:10 Mill.	1:100 Mill.	1:1000 Mill.	1:10000 Mill.	—	1. Serie A + N	A	— 1:10 Mill.	1:100 Mill.	1:1000 Mill.	1:10000 Mill.	—
F	+ 1:10000	+ 1:100000	1:1 Mill.	1:10 Mill.	+		F	(+) 1:10000	1:100000	1:1 Mill.	1:10 Mill.	—
N	— 1:1000	1:10000	1:100000	1:1 Mill.	—		N	— 1:1000	1:10000	1:100000	1:1 Mill.	

Am 10. IV. 1917: Drüsen-Extrakt B. u. Dr. E. A.: ++ Am 20. II. 1918 Ponndorf: —

Der Lupus greift schnell weiter um sich mit Neigung zu geschwürigem Zerfall.

Tab. B. Abnahme der Partialantikörperbildung in Cutis und Serum (s. Kompl.).

Lupus des Gesichtes. Tuberkulose der Nasenschleimhaut. Lupus der Extremitäten und des Rückens. Knochen- und Gelenktuberkulose beider Füße und der rechten Hand. An Hand und Füßen zahlreiche Fisteln. Lungentuberkulose.

Cutis	Am 30. III. 1917				Kompl.		Cutis	Am 30. IV. 1917				Kompl.
A	1:10 Mill.	1:100 Mill.	1:1000 Mill.	1:10000 Mill.	—	1. Serie A + N	A	+ 1:10 Mill.	+ 1:100 Mill.	1:1000 Mill.	1:10000 Mill.	—
F	++ 1:10000	++ 1:100000	1:1 Mill.	1:10 Mill.	—		F	++ 1:10000	++ 1:100000	1:1 Mill.	1:10 Mill.	—
N	1:1000	1:10000	1:100000	1:1 Mill.	—		N	+ 1:1000	+ 1:10000	+ 1:100000	1:1 Mill.	+

Trotz Zunahme der Antikörper auf P.A. schreitet der Lupus fort. Fisteln, Knochen- und Gelenktuberkulose verschlimmern sich. Das Allgemeinbefinden erscheint ungünstig beeinflußt, daher nach der 1. Serie Aussetzen der Therapie — auch nach Ponndorf (4 Impfungen) und Krysolgan keine Besserung.

Tab. C.

ihnen eine Anregung gegeben ist, das Tuberkuloseproblem zu vertiefen.

Faßt man die Ursache dieser Mißerfolge zusammen, so gelangt man zu dem Schlusse, daß in den weitaus meisten Fällen eine Tuberkulin-, eine gewisse Bacillen- oder Antigenimmunität erzielt wird, die sich mit der Tuberkuloseimmunität, welche der erkrankte Organismus braucht, nicht deckt.

Es dürften daher alle Untersuchungen zu begrüßen sein, welche weitere Möglichkeiten erschließen, und ich möchte daher im folgenden über eigene Versuche berichten die ich am großen Material der Hamburger Lupusheilstätte angestellt habe.

Die von mir erdachte Behandlung mit dem aus den eigenen Drüsen des tuberkulösen Organismus gewonnenen Extrakt

Tabelle D. Impfung mit Extrakt

Nr.	Name	Status	Art der Injektion	Zahl der Injektionen	Reaktion
1	Q. E.	Lupus erythematodes der Nase, Lupus vulgaris unterhalb des linken Ohres. Lymphadenitis tuberculosa.	E. D. intracutan		
2	E. B.	Lupus der Nase. Tuberkulose der Nasenschleimhaut. Lymphadenitis tuberculosa.	E. D. intracutan	17	Rötung des Lupus. Schwellung des Gesichts. Conjunctivitis. Impfstelle +.
3	A. Z.	Lupus des Gesichts. Tuberkulose der Nasenschleimhaut. der Schleimhaut des harten Gaumens. Lymphadenitis tuberculosa.	E. D. intracutan	31	Starke Conjunctivitis. Impfstelle +. Krankheitsherd + +.
4	M. M.	Lupus des Gesichts. Tuberkulose der Nasenschleimhaut. Knochentuberkulose des rechten Ringfingers.	E. D. intracutan	26	Impfstelle +. Krankheitsherd + -
5	H. H.	Lupus des Gesichts. Scrofuloderma am Halse.	E. D. intracutan	18	Impfstelle (+). Krankheitsherd (+).
6	B. Br.	Lupus exulcerans der linken Wange, sehr progredient.	E. D. intracutan	16	Impfstelle + +. Krankheitsherd + +.
7	E. Bl.	Lupus der Nase. Lymphadenitis tuberculosa. Elendes Kind von blödem Aussehen.	E. D. intracutan	10	Impfstelle (+). Krankheitsherd -.
8	F. En.	Lupus des Gesichts. Tuberkulose der Nasenschleimhaut.	E. D. intracutan	9	Impfstelle + Krankheitsherd +.
9	H. Str.	Lupus des Gesichts. Tuberkulose der Nasenschleimhaut.	E. D. intracutan	5	Impfstelle +. Krankheitsherd .
10	E. R.	Lupus erythematodes der Haut und Schleimhaut. Lymphadenitis tuberculosa. Spitzenkatarrh links.	E. D. intracutan	3	Impfstelle + +. Krankheitsherd + +.
11	W. F.	Lupus des Naseneinganges.	E. D. subcutan	13	Impfstelle +. Krankheitsherd +.

E. D. = Extrakt aus eigenen Lymphdrüsen; F. D. = Extrakt aus fremden Lymphdrüsen.



aus exstirpierten Lymphdrüsen.

Krankheitsverlauf	Örtliche Behandlung	Therapeutische Bewertung des Extraktes
Halslupus heilt auf Kalt Kaustik gänzlich ab. Lup. eryth. heilt ohne örtliche Behandlung ab.		Deutlicher unterstützender Erfolg. Eine Einwirkung im Sinne einer Abheilung ist an örtlich nicht behandelten Stellen auch ohne Reaktion zu sehen (passive Immunisierung).
Progredienter Lupus.	Mesothorbehandlung des Lupus.	Eine Wirkung des Extraktes ist, abgesehen von der Reaktion, nicht festzustellen. Eine spätere Behandlung mit Partialantigenen ist ebenfalls nicht von Erfolg begleitet. Eine Abheilung tritt schließlich nach der Mesothorbehandlung ein.
Der sehr progrediente Lupus schreitet auch unter der Behandlung weiter fort. Die Behandlungsreaktionen der Lokalbehandlung treten schneller ein.	Mesothorbehandlung, Quarzstabbehandlung.	Deutlicher unterstützender Erfolg (aktive Immunisierung).
Die Tuberkulose schreitet fort.		Kein Erfolg. Patientin bildet auf Partialantigene keine Antikörper.
Vermehrte Neigung zu Absceßbildungen im tuberkulösen Gewebe.		Geringe Extraktwirkung vorhanden, ohne daß es zu ausgesprochener Reaktion kommt (passive Immunisierung).
Die Geschwüre überhäuten sich, die Infiltrate verschwinden, so daß eine vollständige anatomische Abheilung eintritt (histologisch kontrolliert.)	Nur am inneren Augenwinkel wird eine Fläche von Erbsengröße mit Mesothor behandelt, die übrigen Stellen bleiben ohne örtliche Behandlung.	Abheilung durch Extraktbehandlung; ob durch aktive oder passive Immunisierung, ist nicht zu entscheiden. — Zeigt starke Antikörperbildung in Cutis und Serum auf eigenen Extrakt, dagegen nicht auf fremden Extrakt und Partialantigene.
Eine Abheilung durch Extraktbehandlung ist nicht festzustellen, so daß zur Mesothorbehandlung geschritten wird. Dagegen hebt sich das Allgemeinbefinden in auffallender Weise.	Mesothorbehandlung.	Ein eindeutiger Erfolg der Extraktbehandlung ist nicht vorhanden. Patientin bildet auf Partialantigene keine Antikörper.
Der Lupus heilt bis auf kleine erbsengroße Stellen am Nasenrücken restlos ab.	Anfrischung der Ränder mit Skalpell. Mesothorbehandlung einer erbsengroßen Stelle am Nasenrücken.	Deutlicher Erfolg der Extraktbehandlung. Aktive und passive Immunisierung.
Abheilung.		Passive Immunisierung, Heilung durch Extrakt.
Fortschreiten des Lupus. Die Affektion geht auch trotz der Mesothorbehandlung weiter.	Mesothorbehandlung.	Keine Einwirkung des Extraktes, auch auf fremden Extrakt zeigt sich keine Wirkung.
Lupus heilt ab.	Keine.	Heilung durch Extrakt.



Tabelle D. Impfung mit Extrakt

Nr.	Name	Status	Art der Injektion	Zahl der Injektionen	Reaktion
12	E. A.	Ausgedehnter Gesichtslupus, sehr progredient.	F. E. D. intracutan E. D. intracutan	3 20	Impfstelle +. Krankheitsherd + -. Impfstelle +. Krankheitsherd -.
13	A. H.	Lupus des Gesichtes in geschwürigem Zerfall, des Halses, weichen Gaumens und Naseninnern, linken Oberarmes und linken Fußes. Tuberculosis pulmonum.	F. E. D. intracutan E. D. intracutan	13 20	Impfstelle +. Krankheitsherd +. Impfstelle u. Krankheitsherd +. Temperatursteigung über 40.
14	A. W.	Lupus, fistulöse Haut- und Drüsentuberkulose des Halses. Schnelles Fortschreiten der Drüsentuberkulose und des geschwürigen zerfallenden Lupus allen örtlichen Maßnahmen zum Trotz.	E. E. intracutan	16	Impfstelle +. Kranheitsh. + + +.
15	W. P.	Lymphadenitis tuberculosa unterhalb des Kinns. Conjunctivitis phlyctaenulosa.	E. E. D. intracutan	14	
16	E. Z.	Tuberculosis ulcerosa der Nasenschleimhaut.	E. E. D. intracutan	5	
17	N.	Scrophuloderma am Halse.	E. E. D. intracutan	6	
18	K.	Skrofulose, torpider Habitus, faustgroße Drüsentumoren am Hals links, Keratitis phlyctaenulosa.	E. E. D. intracutan	6	
19	G.	Lupus am Kinn, starke Drüsenschwellung, submaxillar bds. u. submental, progressive Tuberkulose, jeder Behandlung trotzend.	E. E. D. intracutan	21	I. +; H. + +
20	W.	Lupus am Halse. Lymphadenitis tuberculosa.	E. E. D. intracutan	5	I. : H. – . (Impfstoff bei Anderen gewandt mit deutlicher Reaktion.)
21	Re.	Lupus der Nase. Tuberkulose der Nasenschleimhaut.	F. E. D. von Nr. 20 intracutan	1	I. + + +; H. + - -. Starke Allgemeinreaktion.
22	Schr.	Lupus der Nase. Tuberkulose der Nasenschleimhaut.	F. E. D. von Nr. 20 intracutan	4	Dasselbe.
23	Lühr.	Lupus am Halse. Lymphadenitis tuberculosa.	E. E. D. subcutan	4	I. + +; H. .
24	Wit.	Lupus des Gesichtes und Halses.	F. E. D. intracutan	4	I. + + +; H. + + .

E. D. = Extrakt aus eigenen Lymphdrüsen; F. D. = Extrakt aus fremden Lymphdrüsen.



aus exstirpierten Lymphdrüsen (Fortsetzung).

Krankheitsverlauf	Örtliche Behandlung	Therapeutische Bewertung des Extraktes
Lupus bildet sich zurück.	Die lupöse Oberlippe bleibt örtlich unbehandelt.	Antikörperbildung auf Partialantigene: Cutis A—, F u. N schwach +; im Serum negativ. Auf Eigen- und Fremdendrüsenextrakt stark positiv. Guter Erfolg. Der Lupus der Oberlippe heilt ab.
Deutlich unterstützender Erfolg.	Lippe bleibt unbehandelt.	Deutlich unterstützende Einwirkung. Örtlich unbehandelte Stellen der Lippe überhäuten sich und heilen ab.
Lupus und Drüsentbc. bilden sich zurück. Abheilung mit glatter Narbe.	Operation und Lichtbehandlung.	Deutlich unterstützender Erfolg.
Langsame Abheilung der Tbc.	Augenbehandlung, Drüsenexstirpation teilweise.	Extraktwirkung nicht vorhanden.
Besserung, Abflachung der Infiltrate	Ätzung.	Extraktwirkung gering.
Wesentliche Besserung.	Lichtbehandlung.	Extraktwirkung fraglich.
Dasselbe.	Höhensonne.	Hervorragende Besserung durch Extrakt.
Dasselbe.	Quarzlichtbehandlung.	Deutliche Beeinflussung.
Langsamer Rückgang.	Röntgenstrahlen, Mesothorium.	Anscheinend keine Beeinflussung.
Rückgang.	Mesothor.	Beeinflussung fraglich.
Dasselbe.	Mesothor und Lichtbehandlung.	Dasselbe.
Dasselbe.	Operation.	Deutlich unterstützender Erfolg.
Dasselbe.	Lichtbehandlung.	Dasselbe.



(„Autoextraktbehandlung") geht von der Tatsache aus, daß sich in den Lymphgefäßen, vor allem in den Lymphdrüsen, der Kampf der Tuberkulose mit den Antikörpern des Organismus in hervorragendem Maße abspielt, daß die Lymphdrüsen insbesondere eine Produktions- und Anreicherungsstätte von Antikörpern gegen die Tuberkulose des eigenen Organismus darstellen. Spritzt man den Extrakt von Lymphdrüsen ein, so wird man außerordentlich verschiedene Reaktionen je



Abb. 1. Vor der Extraktbehandlung.

nach dem Zustande der Drüsen erzielen. Im Stadium der saftigen Schwellung, in dem offenbar die noch gesunde Drüse den stärksten Kampf mit der Tuberkulose ausficht, wird die Verwendung des Extraktes bald eine größere, bald eine geringere, zuweilen eine kaum nennenswerte Reaktion in den Herden erzeugen, die oft von einem rapiden Rückgang der Haut- und Schleimhauttuberkulose begleitet ist. Man ist dann in der Lage, von einer aktiven oder passiven Immunisierung zu sprechen. Namentlich in den Fällen rapiden Rückganges wird wohl die letztere die Hauptrolle spielen. In späteren Stadien (Zustand der Erweichung und Eiterung) ist die Lymphdrüse im Kampfe mit der Tuberkulose

unterlegen, es herrscht die Giftwirkung vor, vor Anwendung derartiger Extrakte ist nachdrücklichst zu warnen.

Im ganzen wurden 24 Kranke (siehe Tabelle D) mit dem Extrakt aus exstirpierten Drüsen behandelt, der meistens intracutan zuweilen auch subcutan injiziert wurde. 21 wurden mit eigenem, 3 mit fremdem Drüsenextrakt der Behandlung unterzogen. Von den mit eigenem Extrakt behandelten 21 zeigten 11 deutliche Herdreaktionen: Hiervon abgeheilt ohne Lokaltherapie 3 (Tabelle D, Nr. 6, 11, 12). Mit deutlich unterstützendem Erfolg der Lokaltherapie 5 (Tabelle D,

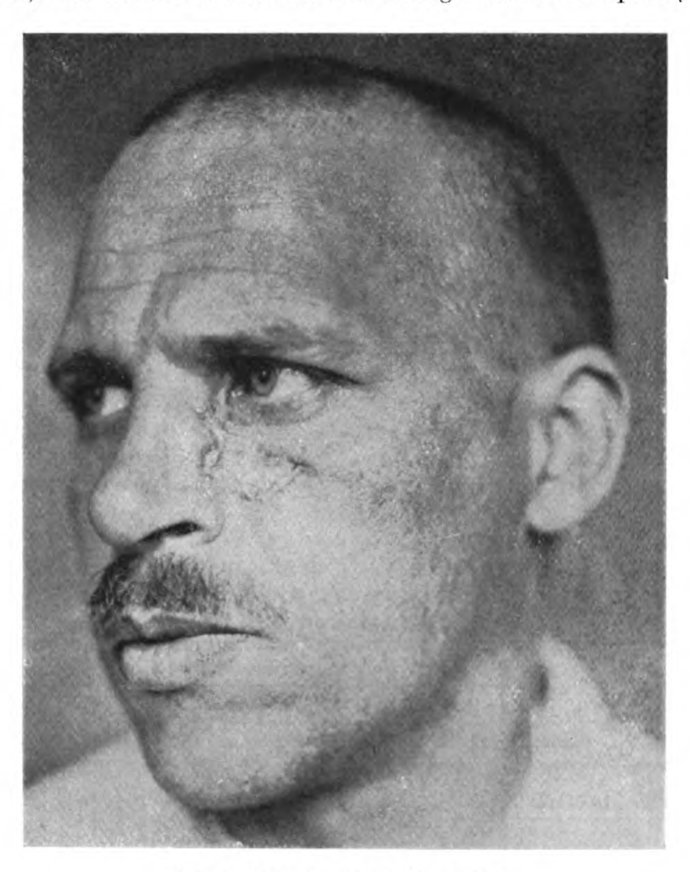


Abb. 2. Nach der Extraktbehandlung.

Nr. 3, 8, 13, 14, 19). Ohne Wirkung des Extraktes blieben 3 (Tabelle D, Nr. 2, 4, 10). Besonderes Interesse nehmen die Fälle in Anspruch, in denen eine völlige Abheilung ohne Lokaltherapie eintrat (6 und 11). Es handelte sich hier um progressive Tuberkulose, die jeder Behandlung trotzte. Nach der ohne Lokaltherapie erfolgten rapiden Abheilung besteht eine über 2 Jahre andauernde Heilung. Fall 6 (Abb. 1 u. 2, Tabelle E) zeigt starke Antikörperbildung in Cutis und Serum vor Beginn der Behandlung auf eigenen Extrakt, dagegen nicht auf fremden Extrakt und nicht auf PA. Beide Kranke wurden im Ärztlichen Verein zu Hamburg demonstriert.

Aber auch aus der Gruppe, in welcher ein deutlich unterstützender Erfolg der Lokaltherapie gebucht wurde, sind außerordentlich wichtige therapeutische



Lupus der l. Wange in geschwürigem Zerfall, fortschreitend, örtlichen Maßnahmen trotzend (zu Abb. 1 und 2 gehörig).

	Partialantigene		Extrakte				
			E. Ax. Dr.		Eig.-Extr. Dr.		Eig.-Extr. Dr.
	Cutis	Serum	Cutis	Serum	Cutis	Serum	Reakt. im K. H.
A	+	—	—	+	+++	+++	+++
F	++	+					
N		—					

Abheilung durch Behandlung mit Eigenextrakt. (16 Injektionen, intracutan.)

Tab. E. Fall Tabelle D, Nr. 6. Starke Antikörperbildung auf eigenen Drüsenextrakt, mangelhafte auf Partialantigene und fremden Drüsenextrakt.

Ergebnisse zu verzeichnen. Beispielsweise handelte es sich beim Falle 14 (Tab. F) um einen jungen Mann, der an Lupus, progressiver Hauttuberkulose mit zahlreichen Fisteln und Drüsenabscessen leidend seit 4 Jahren von uns mit Operation, allen möglichen Kombinationen der Lichttherapie und spezifischen Mitteln behandelt worden war. Die Tuberkulose schritt rapide fort. Nach 16 Injektionen, die unter stürmischen allgemeinen und Lokalreaktionen verliefen, konnte ein voller Heilerfolg erzielt werden, der nun schon mehrere Jahre anhält und den Patienten seinem Berufe wiedergegeben hat. Serologisch zeigte der Kranke keine Antikörperbildung auf PA., dagegen stärkste auf Eigenextrakt in Cutis, Serum und Krankheitsherd, geringere Reaktionen auf fremde Extrakte. Behandlung mit Partialantigenen ohne Erfolg, die in diesem wie in vielen anderen Fällen nicht beanspruchen können, das Spezifikum gegen die Tuberkulose darzustellen.

Lupus und Drüsentuberkulose der Wange und des Halses. Schnelles Fortschreiten der Drüsentuberkulose und des geschwürig zerfallenen Lupus, allen örtlichen Maßnahmen zum Trotz.

	Partialantigene		Extrakte						
			E. Brü. Dr.		E. Ax. Dr.		Eig.-Extr. Dr.		
	Cutis	Serum	Cutis	Serum	Cutis	Serum	Cutis	Serum	Reakt. im K. H.
A	— 1 : 10 Mill.	— 1 : 100 Mill.	++	++	+	+	++	+++	+++
F	— 1 : 10000	— 1 : 100000							
N	— 1 : 1000	— 1 : 10000							

Starke Antikörperbildung auf Eig.-Extr. Dr. im Gegensatz zur Einstellung auf P. A. Nach Therapie mit Partialantigenen (1 Serie M.Tb.R.) keine Beeinflussung. Stillstand und Rückgang der Tuberkulose auf Behandlung mit Eig.-Extr. Dr. (intracutan, 16 Injektionen).

Tab. F. Fall Tabelle D, Nr. 14.

Von den 10 ohne Herdreaktion verlaufenen Fällen heilte ohne Lokaltherapie ein Fall ab (Tabelle D, Nr. 9), mit deutlich unterstützendem Erfolg der Lokaltherapie 4 Fälle (Tabelle D, Nr. 1, 17, 18, 23). Keine Wirkung des Extraktes war in 5 Fällen vorhanden (Tabelle D, Nr. 5, 7, 15, 16, 20).

Von den mit fremdem Drüsenextrakt behandelten 3 Fällen hatte der Extrakt in einem Fall (Tabelle D, Nr. 24) deutlich unterstützenden Erfolg, in 2 Fällen



war die Beeinflussung fraglich (Tabelle D, Nr. 21, 22). Diese 3 Fälle verliefen mit starker Herdreaktion.

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so sind von den 21 mit eigenem Drüsenextrakt behandelten Fällen 13 mit sehr günstiger Einwirkung des Extraktes behandelt worden (von den mit fremden Extrakten behandelten Fällen wurde nur einer günstig beeinflußt). Man wird einwenden, es sei ja nicht nötig, einzuspritzen, was man schon ohnedies im Körper habe. Demgegenüber ist zu betonen, daß die Antikörper der Lymphdrüsen oft, vielleicht meistens, gar nicht zur Einwirkung gelangen können, weil sie vielfach abgekapselt sind, beziehungsweise durch zunehmende Erkrankung der Lymphdrüse vernichtet werden. Jedenfalls spricht die rapide Abheilung in den progredienten, ohne Lokaltherapie behandelten Fällen, welche wiederholt in dem Ärztlichen Verein zu Hamburg demonstriert wurden, für den eindeutigen Wert dieser Methode, die sich allerdings nur für einen beschränkten Teil der Tuberkulösen eignet, da ja nur verhältnismäßig wenige Tuberkulöse geeignete verwertbare Lymphdrüsen besitzen.

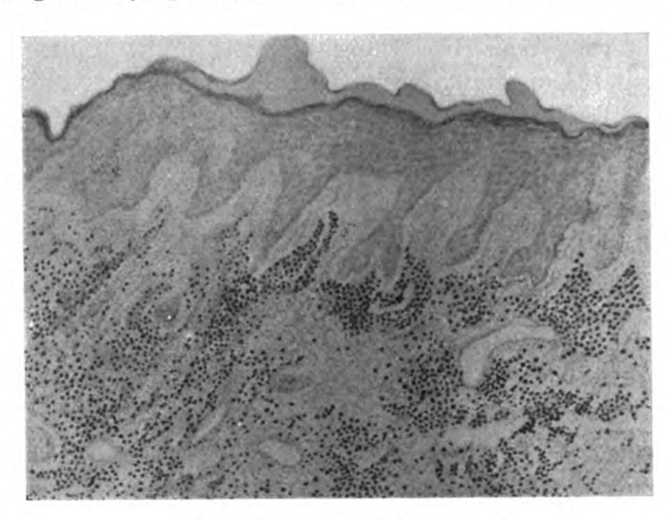


Abb. 3. Färbung nach Pappenheim.

Über die histologischen Begebenheiten am Ort der intracutanen Einspritzung in der normalen Haut gibt die Abb. 3 einen interessanten Aufschluß. Die Excision ist 3 Tage nach erfolgter Injektion ausgeführt und zeigt, in welch auffälliger Ansammlung sich große Plasmazellen (als Träger einer Immunkörperwirkung?) vorfinden.

Als Material zur Extraktbereitung wählten wir oberflächliche und tiefe Drüsen des Halses. Die Zahl der zu exstirpierenden Drüsen bemißt sich nach dem Umfang der vorhandenen Einzelschwellung. Ist diese erheblich, so wird man mit der Exstirpation nur einer bzw. zweier Drüsen auskommen. Mehr wie 3 Drüsen wurden im allgemeinen nicht entfernt. Abgesehen von örtlichen Beschwerden nach erfolgter Operation sahen wir keine Unannehmlichkeiten. Leider erwies die Operation nicht selten, daß schon Verkäsung vorhanden war, wo wir noch saftige Schwel-

lung vermuteten. Der therapeutische Wert von Bestrahlungen speziell der Röntgenbestrahlung bei tuberkulösen Lymphomen erscheint durch diese Methode der Autoextraktinjektion experimentell begründet. Durch den infolge der Bestrahlung einsetzenden Schwund der Drüsensubstanz wird Antikörperbildung angeregt, vorhandene Immunsubstanz in Zirkulation gebracht. Daher auch die oft zu beobachtende günstige Allgemeinwirkung als Folge einer lokalen oder allgemeinen Bestrahlungstherapie; bei einer schon in Eiterung bzw. Verkäsung übergehenden Drüse werden selbstverständlich durch die durch die Bestrahlung herbeigeführte Resorption Giftstoffe in Zirkulation gebracht. Daher die oft bei Kindern zutage tretende starke Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Da nicht immer vorher zu erkennen ist, ob nicht bereits beginnende Vereiterung oder Verkäsung vorliegt, so kann die Bestrahlungstherapie unter Umständen recht schädliche Folgen zeitigen.

Die Bereitung des Extraktes aus den aseptisch gewonnenen Drüsen beginnt mit einer sorgfältigen Zerkleinerung durch eine aseptische kleine Fleischmaschine. Die zerkleinerte Substanz wird mit 9 Teilen physiologischer NaCl-Lösung versetzt. In der warmen Jahreszeit erfolgte ein Zusatz von $^1/_2$% Carbollösung und NaCl-Lösung zu gleichen Teilen. Diese Aufschwemmung kommt für 2 Stunden in den Schüttelapparat, dann 48 Stunden in den Eisschrank und wird dann filtriert. Das Filtrat wird 2 Stunden auf 55° erhitzt und ist hierauf gebrauchsfertig.

Die Dosierung erfolgt in der Weise, daß zunächst 1—2 Teilstriche einer Pravazspritze intracutan injiziert und Lokal- sowie Allgemeinreaktion beobachtet werden.

Es wird dann dasjenige Quantum injiziert, welches eine über Erythem hinausgehende lokale Reaktion nicht ergibt und ohne wesentliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens vertragen wird. Die Injektionen werden intracutan oder subcutan in normaler Haut am Oberarm oder Oberschenkel ausgeführt. Wiederholung nach 3—6tägigen Pausen.

Im Gegensatz zu dieser Versuchsreihe, in welcher deutlich das Vorhandensein einer passiven Immunisierung hervortritt, sind die folgenden Untersuchungen anzuführen, bei denen eine aktive Immunisierung den alleinigen therapeutischen Faktor abgibt (Tab. G).

Die Möglichkeit, mit lebenden abgeschwächten Tuberkelbacillen Heilwirkungen zu erzielen, muß wohl zurzeit als der erfolgreichste Weg der aktiven Immunisierung angesprochen werden.

Es war zunächst von größtem Interesse, zu erfahren, wie sich Tuberkulöse auf Impfung mit ihrem eigenen Stamm verhielten. Zu diesem Zwecke wurden zwei Kranke mit ihrer Einwilligung der Hautimpfung



mit ihrer virulenten aus ihrem Auswurf gezüchteten Reinkultur unterzogen (Tab. Ga, Nr. 1 und 2).

Die Cutanimpfung wurde gewählt einmal, um die Antikörperproduktion der Haut zu benutzen, sodann, weil diese Applikation weniger Risiko erwarten ließ als die Injektion in die Blutbahn. Beide Kranke wiesen eine ausgedehnte Tuberkulose der Haut bzw. der Schleimhaut auf bei vorgeschrittener offener Lungentuberkulose. Cutane Impfung mit Alttuberkulin bei beiden Kranken an Impfstelle und Krankheitsherd stark positiv. Die Impfung mit der Reinkultur verlief völlig negativ.

Anders in dem folgenden Falle (Tabelle Ga, Nr. 3), in welchem eine Spontanimpfung der Haut mit den eigenen lebenden Tuberkelbacillen nach Tracheotomie von der Kehlkopftuberkulose aus mit folgendem Ergebnis eintrat: Die bis dahin an vorgeschrittener, doppelter, offener Lungen- und Kehlkopftuberkulose leidende Patientin ließ nach Auftreten eines serpiginös fortschreitenden Impflupus einen so auffälligen Rückgang ihrer Lungen- und Kehlkopftuberkulose unter gleichzeitigem Verschwinden des Fiebers und Auswurfs erkennen, daß klinisch der Untersuchungsbefund fast einer Heilung gleichkam[1]). Dieser Erfolg hielt noch jahrelang an, bis nach Einsetzen des fatalen Steckrübenwinters die Tuberkulose der Lungen und des Kehlkopfes aufflackerte und der bis dahin benigne Lupus einen durchaus malignen Charakter annahm. Gleichzeitig verschlechterte sich das serologische Bild, indem Antikörperproduktion auf Partialantigene rapide abnahm. Wir sehen also hier eine hervorragende Beeinflussung der Tuberkulose durch die Impfung mit eigenen lebenden Tuberkelbacillen, welche jedoch in den Zeiten der Unterernährung mangels der Fähigkeit des Körpers, weitere Immunkörper zu bilden, nicht standhalten konnte.

Immerhin erschien ein recht aussichtsreicher Weg durch diese Beobachtung eröffnet, der selbstverständlich nur dann beschritten werden konnte, wenn man die Gewißheit hatte, mit genügend abgeschwächten Bacillen zu arbeiten. Das gewünschte Maß der Abschwächung finde ich nun in solchen Hauttuberkuloseherden gegeben, welche zwar noch eine deutliche Progression zeigen, aber des malignen Charakters entbehren. In den Erscheinungen der Hauttuberkulose können wir den Virulenzgrad der Tuberkelbacillen in einem Feinheitsgrade und einer Deutlichkeit ausgewertet sehen, der den Tierversuch bei weitem übertreffen dürfte. Den Ausgang für die folgenden Impfungen boten demnach progrediente Hauttuberkuloseherde, welche trocken, frei von Komplikationen und nicht vorbehandelt waren. Diese werden aseptisch exstirpiert, möglichst fein zerkleinert mit physiologischer Kochsalzlösung bis zu breiartiger Konsistenz aufgeschwemmt, cutan verimpft. Die Verimpfung erfolgt in der Weise, daß unter Vermeidung von Blutung eine Schabung der Epidermis in einer Ausdehnung von Kleinhandtellergröße mittels Lanzette vorgenommen wird, indem seichte Ritzungen parallel nebeneinander ausgeführt werden. Der Skeptiker wird sagen, das wäre nichts anderes als eine Art Tuberkulinimpfung, dagegen spricht

[1]) Wichmann, Über die Heilwirkung spontaner Antikörperbildung in der Haut auf äußere und innere Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 23.



Cutanimpfungen mit Tuberkulosenmaterial, welches lebende Tuberkelbacillen enthält.

Tabelle Ga, mit eigenem Tuberkulosenmaterial geimpft.

Nr.	Name	Status	Art der Impfung	Zahl der Impfung.	Reaktion	Verlauf	Therapeutische Wirkung der Impfung
1	Kordt	Ausgedehnter Lupus des Gesichts, des Stammes und der Extremitäten. Schleimhauttuberkulose, Lungentuberkulose. Zahlreiche Tuberkel im Auswurf.	1. Cutane Einreibung von Reinkultur der eigenen Tuberkulose.	2		Langsames Fortschreiten der Tuberkulose wie seit Jahren.	Ohne Beeinflussung.
			2. dto. von Alttuberkulin.	6	I. + + ; H. + +.		Dasselbe.
2	Hein	Schleimhauttuberkulose des Zahnfleisches, des Rachens. Lungentuberkulose. Zahlreiche Tuberkel im Auswurf.	1. Cutane Einreibung von Reinkultur der eigenen Tuberkulose.	2		Dasselbe.	Dasselbe.
			2. dto. von Alttuberkulin.	4	I. + + ; H. + +.	Dasselbe.	Dasselbe.
			3. Partialantigeneinstellung.		Nur A vorhanden + + :	Dasselbe.	Nach Einspritzungen der fehlenden PA. F + N tritt Verschlechterung ein.
3	Kraft	Vorgeschrittene offene Lungen- und Kehlkopftuberkulose. Lupus des Halses entstanden nach Tracheotomie durch Selbstimpfung vom Kehlkopf aus. Zahlreiche Tuberkel im Auswurf.	Spontane Hautimpfung von der Kehlkopftuberkulose aus.		Fieberhafter Allgemeinzustand.	Zentrale Abheilung der Impflupus. Anscheinende Heilung der Lungentuberkulose. Verschwinden der Bacillen im Auswurf.	Deutlicher Erfolg der spontanen Hautimpfung.
4	Schr.	Lupus des Gesichtes, Stammes, der Glieder.	EAL. intracutan.	8	I. + ; KH. — .	Abheilung auf Lichtbehandlung.	Kein Erfolg trotz starker Antikörperbildung auf EAL, Partialantigene in Cutis und Serum.
5	E. Z.	Lupus des Gesichtes.	Dasselbe.	11	I. + ; KH. + +.	Abflachung ohne örtliche Behandlung.	Deutl. Beeinflussung des Lupus im Sinne einer Besserung.

6	Zechl	Lupus und geschwürige Hauttuberkulose des Oberschenkels und des Unterschenkels.	Dasselbe.	11	I.+; KH.++.	Abflachung ohne örtliche Behandlung.	Dasselbe.	
7	Bur.	Lupus und geschwürige Hauttuberkulose des linken Armes und der linken Hand.	Dasselbe.	13	I.+; KH.++.	Der Lupus schreitet fort.	Keine Einwirkung.	
8	Holst	Lupuscarcinom der r. Gesichtshälfte von unbehandeltem Lupus umgeben.	Dasselbe.	10	I.+; KH.++.	Der Lupus bildet sich zurück bei gleichzeitiger Radiumbehandlung.	Deutliche unterstützende Wirkung.	
9	Boh	Lupus der Nase von Tuberkulose der Nasenschleimhaut ausgehend progredient.	Dasselbe.	7	I.+ KH.++.	Lupus bildet sich zurück bei gleichzeitiger Radiumbehandlung.	Dasselbe.	
10	Ma.	Lupus des Gesichtes und Gesäßes. Tuberkulose der Nasenschleimhaut, progrediente Tuberkulose.	Dasselbe.	5	I.++; KH.+++.	Rückbildung bei gleichzeitig. Lichtbehandlung.	Dasselbe.	
11	Hen.	Lupus des Gesichtes. Knochentuberkulose.	Dasselbe.	3	I.++; H.+++.	Rückbildung bei gleichzeitig. Lichtbehandlung.	Dasselbe.	
12	Hal.	Lupus am Halse, Fistel, tuberkulöse Periostitis des Kieferknochens.	Dasselbe.	3	I.++; H.+++.	Abheilung bei gleichzeitiger Operation.	Dasselbe.	
13	Mod.	Lupus im Gesicht.	Dasselbe.	3	I.–; H–.	Abheilung nach Operation.	Nicht festzustellen.	Bei Anderen Impfung mit demselben Material stark positive Reaktion.
14	We.	Lupus am Arm.	Dasselbe.	2	I.–; H–.	Abheilung nach Operation.	Dasselbe.	
15	Witt.	Lupus des Gesichtes.	EAL subcutan.	9	I.+; H+.	Rückbildung bei Lichtbehandlung.	Deutlicher unterstützender Erfolg.	

EAL = Aufschwemmung aus Tuberkelbacillen (Lupus) eigener Herkunft.
FAL = Aufschwemmung aus Tuberkulosenmaterial (Lupus) fremder Herkunft.
I = Impfstelle; KH = Krankheitsherd.

Tabelle Gb, mit fremden Tuberkulosenmaterial geimpft.

Nr.	Name	Status	Art der Impfung	Zahl der Impfung.	Reaktion	Verlauf	Lokal-behandlung	Erfolg der Impfung
1	F. Qu.	Ausgedehnter Gesichts- u. Schleimhautlupus.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.	6	I. + + + ; H. + + +.	Vorübergehende Besserung, dann Verschlechterung.	Lichtbehandlg.	Vorübergehende Besserung.
			2. FAL. (Kruse).	2	I. + + ; H. + +.			Dasselbe.
			3. FAL (Mau).	2	I. + + ; H. + +.			Dasselbe.
			4. FAL (Modl).	2	I. + + ; H. + + +.			Dasselbe.
			5. FAL (Mohr).	1	I. + + ; H. + + +.			Dasselbe.
2	Wil.	Lupus der äußeren Nase, Nasenschleimhauttbc.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.	1	I. + + ; H. + +.	Besserung.	Dasselbe.	Besserung.
			2. FA Kru.	1	I. + + + ; H. + +.			Dasselbe.
3	Schrei.	Lupus des Gesichtes der Extremitäten.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.	30	I. + + ; H. + +.	Vorübergehende Besserung.	Dasselbe.	Dasselbe.
			2. FA Kru.	1	I. + + + : H. + + + hohes Fieber.			Dasselbe.
4	Rosz.	Lupus des Gesichtes.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.	4	I. + + ; H. + +.	—	Dasselbe.	—
			2. FA Kru.	1	I. + + ; H. + + + hohes Fieber.	Deutliche Besserung.		Besserung.
5	Reh.	Lupus der Nase. Tuberkulose der Nasenschleimhaut.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.	2	I. + + ; H. + +.	—	Dasselbe.	—
			2. FA Kru.	1	I. + + +; H. + + +. hohes Fieber.	Deutliche Besserung.		Besserung.
6	Schin.	Lupus der Nase.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.	3	I. – ; H. .	—	Dasselbe.	
			2. FA Wienstr.		I. + + + ; H. + + +.	Deutliche Besserung.		Dasselbe.
7	Gland.	Lupus des Gesichtes vorgeschrittener Art.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.	3	—	Abheilung	—	—
			2. FA Modl.	1	I. – ; H. + + + hohes Fieber.			Besserung.
			3. FA Mau.	3	I. + + ; H. + + + hohes Fieber.			Abheilung.
8	Regent	Lupus am Gesäß.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.		I. + + ; H. + +.	Besserung.	Chemische Behandlung.	Fraglich.
			2. FA Hodl.		I. + + ; H. + +.			
9	Schmidt	Lupus des Gesichtes.	1. Cutane Einreibung von Alttuberkulin.	6	I. + + + ; H. + + +.	Dasselbe.	Lichtbehandlg. teilweise	Deutliche Besserung.
			2. FA Mau.		I. + + +; H. + + + hohes Fieber.			
10	Hänsge	Lupus des Gesichtes.	1. Einstellung auf PA.		I. + + + ; H. .	Dasselbe.	Lichtbehandlg.	1. Ohne Erf., vier Kur. m. MTBR.
			2. FA Hen.		I. + + + H. + + + +.			2. Einwirk. fragl.

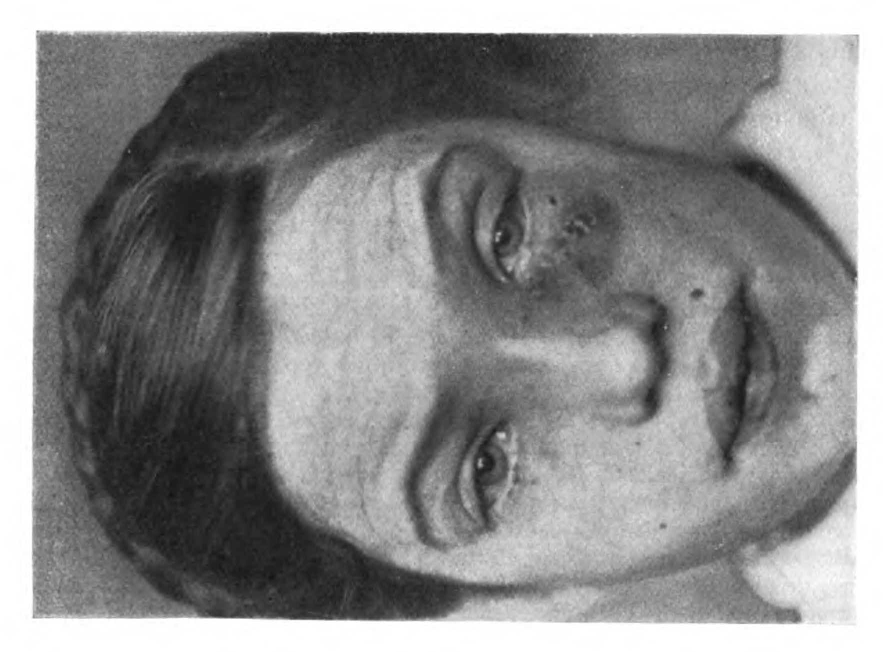


Abb. 5. Nach der Impfung.



Abb. 4. Vor der Impfung.

aber einmal die Tatsache, daß in vielen der folgenden Fälle die vorhergehende Impfung mit Alttuberkulin völlig versagte, indem weder an der Impfstelle noch am Krankheitsherd eine Reaktion auftrat, auch kein therapeutischer Erfolg sich zeigte, während in einem Teil unserer Fälle eine rapide Abheilung erfolgte. Zudem zeigen die verwendeten Herde ja noch deutliche Progression, müssen also lebendes Virus enthalten.

Im ganzen wurden 12 Fälle mit progredientem Hauttuberkulosematerial eigener Herde geimpft, in denen die Beobachtung abgeschlossen ist. Hiervon verliefen 9 mit Impfstellen- und Herdreaktion. Von diesen in 2 Fällen Besserung ohne Lokaltherapie (Tabelle G a, Nr. 5 und 6), in 6 Fällen deutlich unterstützende Wirkung der Lokaltherapie (Tabelle G a, Nr. 8, 9, 10, 11, 12, 15). Ein Fall blieb ohne jede Beeinflussung. Die 3 ohne Herdreaktion verlaufenden Fälle zeigten keine Beeinflussung.

Es folgt eine Gruppe, die mit fremdem Lupusmaterial geimpft wurde. Alle diese 10 Fälle verliefen mit Impfstellen und Herdreaktion. Besonders hervorzuheben ist der Fall Tabelle G, B 7, welcher einen progredienten Haut- und Schleimhautlupus darbot und einen jener desolaten Fälle darstellt, in welchen von vornherein von einer Lokaltherapie nichts zu erhoffen war. Auf dreimalige Impfung mit Alttuberkulinen verschiedener Herkunft völlig anergisch machte die Tuberkulose deutliche Fortschritte. Nach viermaliger Impfung mit dem aus einem Gesäßlupus gewonnenen Hautlupus erfolgte Abheilung bis auf geringe Reste (siehe Abb. 4 und 5); mit dem Rückgang der Tuberkulose trat nun auch eine starke Reaktion gegen Alttuberkulin ein. In weiteren 6 Fällen erlebten wir eine deutliche unterstützende Wirkung der Lokaltherapie (Tabelle G, B Nr. 2, 3, 4, 5, 6, 9). in einem weiteren eine Besserung, die jedoch nicht anhielt (Tabelle G, B Nr. 1), in 2 Fällen endlich war die Einwirkung fraglich (Tabelle G, B Nr. 8, 10).

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so war von den 22 Fällen, die insgesamt geimpft wurden, in 15 eine deutliche zum Teil sehr hervorragende Beeinflussung zu verzeichnen. Für einen jeden, der viel mit spezifischer Therapie gearbeitet hat, wird es nicht schwer sein, zu erkennen, daß im Vergleich zu den spärlichen eindeutigen Resultaten der bisher üblichen spezifischen Therapie hier meines Erachtens ein bemerkenswerter Fortschritt vorliegt. Dabei handelt es sich zum Teil um recht trostlose, ungünstig liegende Fälle. Irgendeine Schädigung sahen wir niemals auftreten. Das Ziel, für die Tuberkulose des betreffenden Organismus eine völlig hinreichende Immunität zu erreichen, ist nach unseren Erfahrungen auch mit dieser Methode nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle erreicht worden. Es hängt dies ja nicht nur von der Art des verwendeten Stammes, sondern auch von der Fähigkeit des erkrankten Organismus ab, auf den ihm eingeimpften Stamm für seine Tuberkulose geeignete Antikörper zu bilden, eine Bedingung, deren Erfüllung wir nicht in der Hand haben.

Es erhob sich zum Schluß die Frage, ob auch die anscheinend gesunde Haut des Tuberkulösen dank der vorhandenen Fähigkeit der Haut, in hervorragendem Maße Antikörper gegen Infektionen jeder Art zu bilden,

imstande sei, als Impfmaterial in der Therapie gegen Tuberkulose Dienste zu leisten. In der Tat muß das unter Umständen bejaht werden, doch ist die Zahl unserer Untersuchungen noch zu klein, um hierüber ein bestimmtes Urteil abgeben zu können.

Wenn ich zum Schlusse heute diese von mir eingeführten Methoden der aktiven und passiven Immunisierung therapeutisch bewerten soll, so möchte ich dieselben als völlig gefahrlose Wege bezeichnen, auf welchen man die natürliche Schutzkörperproduktion des Organismus im Kampfe gegen seine Tuberkulose niemals stört, in den meisten Fällen anregt und vermehrt, in einem geringen Teil aber derartig bereichert, daß eine völlige Abheilung selbst vorgeschrittener Tuberkulose ohne sonstige Therapie eintritt.



(Aus der dermatologischen Universitätsklinik Bern [Direktor: Prof. Dr. Nägeli].)

Universelles benignes Miliarlupoid Boeck mit Beteiligung innerer Organe.

Von

Dr. **M. Rischin**,
Assistent der Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 15. September 1921.)

Über zwei Jahrzehnte sind verflossen, seit Boeck zum ersten Male die Aufmerksamkeit auf eine bis dahin kaum bekannte Erkrankung der Haut lenkte, welche er zuerst mit dem Namen „benignes Sarkoid" belegte, später „benignes Miliarlupoid" nannte, da er eine Verwandtschaft dieser Dermatose mit Tuberkulose schon in der Definition andeuten wollte. Seitdem wurden sowohl von Boeck selbst, als auch von anderen Autoren mehrere wertvolle Beiträge zum Studium dieser Dermatose veröffentlicht. Aber trotz der sehr genauen, eingehenden Schilderungen der Autoren erfährt die Krankheit auch heute noch in bezug auf Ätiologie und Zusammengehörigkeit zu anderen Affektionen eine verschiedene Beurteilung.

Boeck selbst und diejenigen, die sich seiner Auffassung anschließen, betrachten das Leiden als eine ganz besondere Varietät der Hauttuberkulose. Andere Autoren, wie Darier, fassen sie als Tuberkulid auf, womit gesagt sein soll, daß einerseits ein besonderer Allergiezustand gegenüber Tuberkulose vorliegt und eine hämatogene Pathogenese angenommen werden müsse, andererseits aber das Exanthem vielleicht sowohl durch virulente Tuberkelbacillen als durch Bacillentrümmer oder sogar durch Toxine zustande kommen könne, während einzelne (Pautrier) dieser Krankheit jede Spezifität absprechen und in dieser Affektion einen Symptomenkomplex mit verschiedener Ätiologie (Lues, Tuberkulose, Mykosen usw.) erkennen zu müssen glauben. Wieder andere, wie Hallopeau, Zieler und neuerdings auch Kuznitzky - Bittorf wollen dem Krankheitsbilde eine ganz selbständige Stellung einräumen, indem sie das Leiden als besondere, infektiöse, granulomartige Krankheit mit spezifischer, noch unbekannter Ätiologie ansehen. Endlich hält Kreibich das Miliarlupoid für eine besondere klinische Form des Hodgkin.

Für keine der oben erwähnten Anschauungen besitzen wir jedoch strikte Beweise, und wenn wir unsere Beobachtung publizieren wollen, geschieht es aus zwei Gründen: 1. Wegen der hochgradigen Ausdehnung des Exanthems und 2. wegen der offensichtlichen Beteiligung der innern Organe. Ein so generalisiertes Miliarlupoid, wie wir es unten wieder-



geben werden, ist, außer dem Fall Hallopeau und Eck, der Gegenstand wiederholter Demonstrationen und Diskussionen war, mit seinen „milliers de nodules“ (Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1902) unseres Wissens noch nicht beschrieben worden. Die gleichzeitige Beteiligung innerer Organe, eine Erscheinung, über die zum ersten Male von Kuznitzky-Bittorf (Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 40) berichtet wurde, besitzt deshalb besonderen Wert, weil sie dazu beitragen kann, uns in der Erkenntnis dieser Krankheit vorwärts zu bringen und deren Stellung in der Pathologie schärfer zu begrenzen.

Wir entnehmen der Krankengeschichte unseres Falles, den wir auf Grund seiner klinischen Symptome und der Histologie als universelles benignes Miliarlupoid Boeck bezeichnen, zunächst folgendes: D. K., 28jährig, schwächlich aussehender Landarbeiter, der uns am 31. I. 1921 von einem Landarzt mit der Diagnose „universelle Psoriasis“ zugewiesen wurde. Der Mann teilte uns über die Entwicklung seiner Hautaffektion mit, daß die Krankheit im Frühling 1916 plötzlich an der Bauchhaut, unterhalb des Nabels, aufgetreten sei, von wo aus der Ausschlag sich während der folgenden 6 Monate der Reihe nach über Hals, Arme, Beine, Nacken, Rücken, Brust, behaarten Kopf und Gesicht ausbreitete. Die subjektiven Beschwerden bestanden in zeitweiligem, unbedeutendem Juckreiz. Patient nahm als „Blutreinigungsmittel“ und wegen Trockenheitsgefühl im Munde sehr viel Tee zu sich (s. u.). Vor 2 Jahren ärztliche Behandlung während 4 Wochen mit Salben und Tropfen (wahrscheinlich As), aber ohne jeglichen Erfolg. Die Tropfen wurden nicht gut ertragen. Seit Winter 1913/14 leidet Pat. an Lungenbeschwerden: ab und zu Seitenstechen, nach Anstrengungen Atemnot; er klagt über Appetitlosigkeit, Schwäche und Gewichtsabnahme. Im Herbst 1918 Grippe ohne Komplikationen. Mit 10 Jahren angeblich Polypen in der linken Nasenhöhle, die durch Kauterisation entfernt wurden. Aus der Famlienanamnese ist noch zu entnehmen, daß der Vater an einer Lungenkrankheit leidet, ein Bruder, der vor 15 Jahren angeblich an Schlaganfall gestorben ist, eine Knochentuberkulose durchmachte, während die Mutter und 7 Geschwister gesund sind. Pat. ist ledig.

Die Untersuchung der inneren Organe (Prof. Sahli) ergab folgenden Befund: Rechte Lunge: Supraclavicular leichte Dämpfung, infraclavicular bronchialer Beiklang, sonst nichts Abnormes; überall vesiculäres Atmen. Linke Lunge: Supraclavicular bronchialer Beiklang, in der Scapulargegend langes, hauchendes Exspirium, vorübergehendes Hustenrasseln, über dem Unterlappen vereinzelte, nicht klingende, kleinblasige Rasselgeräusche. Perkussion: keine Abweichung von der Norm. Dyspnöe bei Anstrengungen. Kein Husten, keine Nachtschweiße, fieberfrei. Morgenauswurf spärlich, zähe, schleimig. Röntgenaufnahme der beiden Thoraxhälften: Zahlreiche konfluierende und disseminierte Verdichtungen von verschiedener Schattentiefe an beiden Unterlappen und um das Herz, so daß die Herzkonturen vollständig verwischt sind (s. Abb.). Hilusschatten beiderseits nicht vergrößert. Zirkulationsapparat: Herz leicht dilatiert. Nach Anstrengung Cyanose, sonst nichts Abnormes. Abdomen leicht aufgetrieben und gespannt; ein Erguß nicht nachweisbar. Leber glatt, nicht schmerzhaft, überragt den rechten Rippenbogen handtellerbreit in der Mamillarlinie und steht 3 Querfinger unterhalb des Processus xyphoideus in der Medianlinie. Milz erheblich vergrößert, derb, höckerig, nicht schmerzhaft, überragt zweiquerfingerbreit den Rippenrand in der Mamillarlinie. Nieren nicht fühlbar, nicht schmerzhaft. Nirgends Ödeme. Stuhl regelmäßig, keine Diarrhöe, eher hart. Lymphdrüsen: Vor allem sind Speichel-, Cubital- und Femoraldrüsen stark geschwollen, von derber Konsistenz, indolent, nicht



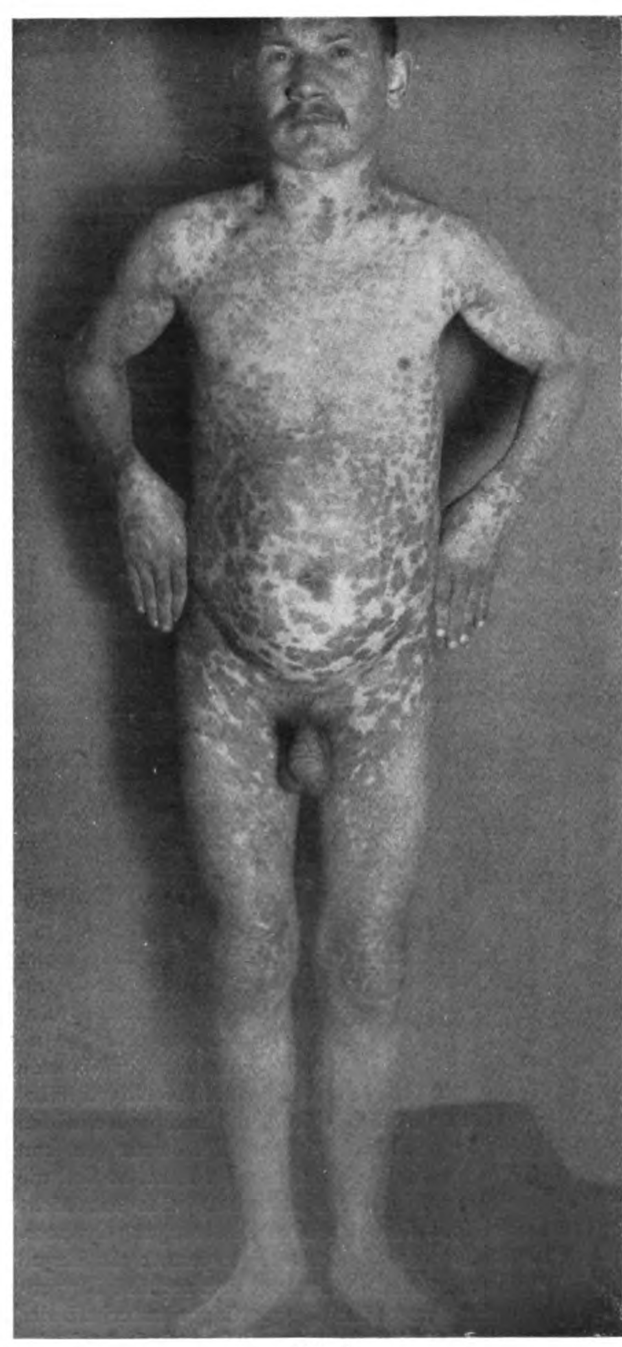


Abb. 1.

verwachsen, aber wenig über dem darunterliegenden Gewebe verschieblich. Auch besteht eine leichte Anschwellung der sämtlichen sonstigen Lymphdrüsen.

Nervensystem: Spezifische Sinne normal. Prüfung der Sensibilität und Motilität: keine Alteration der Tast-, Wärme- und Schmerzempfindung, weder an den Eruptionselementen noch anderswo.

Hautstatus (siehe Abb.). Der behaarte Kopf ist mit zahlreichen, grauweißlichen, teils kleienförmigen, teils kleinlamellösen Schuppen bedeckt. Das klinische Bild entspricht einer stärker prononzierten Seborrhoea sicca capillitii. Die Behaarung ist etwas schütter und ähnelt einer Alopecie in Form lichter Flecke (Alopecia areolaris). In der rechten Occipitalgegend befindet sich eine ca. 1-frankstückgroße Narbe, die angeblich im Anschluß an ein Trauma aufgetreten ist. Gesicht. An der Stirne, Wangen und Nase sind zahlreiche kleine, runde und ovale, sowie polygonale, meist strichförmige, seichte Närbchen vorhanden. Daneben ist die Haut mit einer großen Anzahl Knötchen von Stecknadel- bis Linsengröße übersät, welche meistens konfluieren und eine plane Oberfläche und stellenweise eine polygonale Kontur aufweisen. Sie sind von rötlicher

Farbe und zum größten Teil mit grauweißlichen, ziemlich festhaftenden kleienförmigen Schuppen bedeckt. Um diese Knötchengruppen herum sieht man sehr zahlreiche erweiterte und geschlängelte Hautgefäßchen durchschimmern. Die krankhaften Stellen sind bläulich verfärbt, am deutlichsten ist diese Farbe an Nasen und Wangen, wo die Haut von einer Menge ektasierter Capillaren durchsetzt ist. Am Kinn vereinzelte kleine bläulichrötliche, im Niveau der Haut liegende Flecke. Die übrige Gesichtshaut ist citronengelb oder bräunlich verfärbt; das Barthaar sehr spärlich.

Hals, besonders aber Nacken, Brust und Bauch sind förmlich überschüttet mit klein- und großfleckigen, teils halbkugeligen, teils rundlich-ovalen und polygonalen Herden, die selten isoliert, meist in Gruppen und netzförmig angeordnet sind und eine rötlichbraune Farbe besitzen. Die Efflorescenzen sind an der Peripherie leicht erhaben, im Zentrum dagegen etwas vertieft. Mancherorts (Nacken, Bauch) ist die zentrale Einsenkung nicht zu konstatieren. Bei der Palpation läßt sich eine mäßig weiche Verdichtung der scheinbar sehr oberflächlich liegenden, teils samtartig glatten, teils fein schuppenden Herde feststellen. Es sind eigentlich keine Knoten, sondern vielmehr flache Infiltrate und Plaques, die unregelmäßig konturiert sind. Daneben sieht man auch zahlreiche kleine, das Hautniveau nicht überragende, fleckförmige, bräunlichgelbe Läsionen, die eine feinschuppige Abschilferung und deutliche Fältelung aufweisen. Bei Glasdruck lassen sich an den prominierenden Stellen konstant, an den flachen seltener gelbliche bis gelblichbraune Stippchen und Fleckchen erkennen. Das Sondendruck-Phänomen ist durchwegs negativ. An den ausgesparten Stellen (z. B. Brust) sind hier und da glatte Narben und braune Pigmentflecke vorhanden.

Am Rücken und beiderseits seitlich am Thorax, an den Armen (mit Ausnahme der Ellenbogen) und Beinen setzt sich das Exanthem aus zahlreichen, diffus konfluierenden und netzförmig zusammenhängenden klein- und großmakulösen, im Niveau der Haut liegenden, klein lamellös schuppenden Efflorescenzen zusammen. Eine Verdickung oder Verdichtung der Haut ist hier nicht zu konstatieren; sie ist eher dünn, atrophisch und doch leicht gespannt und besitzt einen bräunlichgelblichen, teils graugelblichen Farbenton. Ein deutlicher Unterschied zwischen Zentrum und Peripherie läßt sich hier nicht mit Sicherheit erkennen. Die oben erwähnten Stippchen und Fleckchen sind hier bei Glasdruck nicht wahrnehmbar. An den Armen (Streckseite) lassen sich die Lamellen, die eine grauweißliche Farbe haben, vom Zentrum gegen die Peripherie leicht abkratzen, ohne capillare Blutung. Die scheinbar ausgesparten Stellen bestehen meistens aus feinen, oberflächlichen Narben. An Hand- und Fußdorsa sind mehrere unregelmäßig konturierte, livid verfärbte Flecken vorhanden. Handteller, Fußsohlen, Finger und Zehen sind frei.

Genitalien. Das Integumentum penis (mit Ausnahme der Eichel) ist zirkulär mit zahlreichen isolierten, linsengroßen Knötchen besetzt, die über das Niveau der Haut emporragen und eine gewölbte, glatte Oberfläche aufweisen. Sie sind von bräunlich-roter Farbe, rundlich, von kompakter Konsistenz, ohne zentrale Einsenkung. An Rumpf und Extremitäten fehlt die Behaarung vollständig, an den Genitalien und in der Axillargegend ist sie spärlich.

Schleimhäute. Die Mundschleimhaut ist außerordentlich trocken; die Zungenpapillen ragen stärker empor, und beim Darüberstreichen mit dem Finger ist eine stachelförmige, derbe Konsistenz wahrnehmbar. Naseninneres o. B. Nägel normal. Urin enthält Spuren Eiweiß, gekörnte und hyaline Zylinder (spärlich), grampositive Diplokokken und Stäbchen, vereinzelte Leukocyten. Kein Zucker, Diazo- und Indicanprobe negativ. Urinmenge 2000. Mikroskopische Untersuchung des Sputums: Vereinzelte Leukocyten und Erythrocyten, viele Alveolar-



und Bronchialepithelien. Keine Tuberkelbacillen. Im Ausstrichpräparat vom Sekret der Nasenschleimhaut waren mikroskopisch keinerlei säurefesten Stäbchen nachweisbar.

Blutbefund. Rote Blutkörperchen 7 500 000, weiße Blutkörperchen 6500, Hämoglobingehalt 76%. Differentialzählung: polynucleäre Leukocyten 72%, Lymphocyten 25%, Eosinophile 2,5%, Übergangsformen 0,5%. Keine pathologischen Zellen.

Tuberkulinreaktionen. Pirquet: (Tuberkulin rein, 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000), Montoux: (1 : 5000), Moro: 50% 5 Minuten eingerieben, glatt negativ, Wassermann negativ.

Körpergewicht 57 kg. Temperatur normal.

Zwecks mikroskopischer Untersuchung und Tierimpfung wurden ein Hautstück aus der Nackengegend und die linke Cubitaldrüse excidiert, davon ein Teil eingebettet, der zweite Teil auf 6 Meerschweinchen verimpft (3 subcutan, 3 intraperitoneal). Von diesen Tieren starben 4 im Laufe der ersten 5 Wochen, 2 leben. Die Sektion der Meerschweinchen ergab mikroskopisch und makroskopisch normale Verhältnisse. Für den Tod keine Anhaltspunkte.

Die histologische Untersuchung der uns sehr zahlreich zur Verfügung stehenden Präparate ergab folgendes (s. Abb.): An der Epidermis sind ausgesprochene Veränderungen nicht wahrnehmbar, außer daß die Hornschicht an einzelnen Stellen leicht verdickt, an den andern abgehoben erscheint. Die Anhangsgebilde der Haut, Haarbälge, Talgdrüsen und Schweißdrüsen sind zwar unverändert, aber in den erkrankten Partien doch spärlicher vertreten. Pathologische Veränderungen finden sich vorwiegend in der Cutis, viel weniger in der Subcutis. Schon bei schwacher Vergrößerung fallen zahlreiche, scharf begrenzte, meist rundliche, manchmal ovale oder strangförmige Herde verschiedener Größe auf. Den Hauptbestandteil dieser durch Zellanhäufung entstandenen Herde bilden zunächst Zellen von epitheloidem Charakter. Manche dieser Konglomerate sind fast oder ganz frei von lymphocytären Elementen, in andern sind diese mehr oder weniger reichlich vorhanden. In den einzelnen Herden finden sich sehr zahlreiche Riesenzellen, die sich durch die Randständigkeit ihrer Kerne als Langhanssche Riesenzellen charakterisieren und teilweise durch eine besondere Größe und Massenhaftigkeit ihrer Kerne auszeichnen. Es kommen aber auch Riesenzellen vor, bei denen die Kerne diffus über die Zellen verteilt sind. Plasmazellen sind ganz spärlich, die Mastzellen sind nicht vermehrt. Um diese Herde herum finden sich kernreiche Bindegewebsfasern, bald festgefügt, kapselartig, bald von normaler Dichte und Beschaffenheit. Die Subcutis beteiligt sich, wenn auch weniger umfangreich, so doch in hervorragendem Grade am Prozesse. Es geschieht dies einmal in Gestalt verschiedentlich geformter Fortsätze, welche von den cutanen Herden ausgehen. Andererseits finden sich auch Entzündungsherde, welche zu den ersteren keine Beziehungen zeigen, vielmehr völlig isoliert erscheinen. Was die Beteiligung der Gefäße anbelangt, so findet man sie, wo sie erkennbar sind, in allen Erkrankungsherden von einem nicht immer gleichmäßig um das Lumen angeordneten Entzündungsprozeß umgeben. Das Endothel ist gequollen. Hier und da fällt an kleineren und kleinsten Gefäßchen eine leichte Verdickung des bindegewebigen Anteils der Gefäßwand auf. Schon schwache Vergrößerung zeigt, daß die Anordnung des Elastinnetzes in der Umgebung der Sarkoidherde eine Veränderung erlitt. In der nächsten Nähe der krankhaften Partien erschienen die elastischen Fasern zusammengedrängt, während weiter entfernt sich Stellen vorfanden, die auffallend arm an elastischem Gewebe waren. Auch in den Septen zwischen einzelnen Sarkoidherden lagen die elastischen Fasern zum Teil dicht beisammen; in ihnen selbst aber konnten nur ganz vereinzelte



Faserelemente nachgewiesen werden. In Riesenzellen trafen wir sie im Gegensatz zu Winkler nicht.

In den Septen und am freien Rande der Infiltrate bemerkten wir bei der Untersuchung mit Ölimmersion in Degeneration begriffene elastische Fasern, hauptsächliche klumpige, homogene Gebilde und vereinzelt krümelige, wie Detritus aussehende Massen. Auch in der Färbbarkeit zeigten sich Unterschiede, indem die elastischen Fasern den Farbstoff zum Teil sehr gut aufgenommen hatten, zum Teil dagegen auffallend blaß erschienen. In den übrigen Partien der Haut waren die elastischen Fasern gut erhalten, gleichmäßig verteilt und an Zahl nicht vermindert. Verkalkung, wie sie von Bruhns und Alexander bei Lupus pernio beschrieben wurde, fanden wir nirgends.

Bezüglich der Drüsenerkrankung konnten wir bestätigen, daß die Veränderungen mit den in der Hand beschriebenen Alterationen auffallende Ähnlichkeit aufweisen, wie das schon Darier, Boeck u. a. betonten. Riesenzellen fanden sich weniger zahlreich vor. Tuberkelbacillen wurden in keinem der darauf untersuchten Schnitte gefunden.

Beobachtung während des Spitalaufenthaltes. Während der ersten 3—4 Wochen fühlte sich Pat. ziemlich wohl. Kein Husten, kein Fieber, kein Nachtschweiß. Die eingeleitete subcutane Arsenbehandlung mußte wegen Darmstörungen nach 10 Tagen abgebrochen werden. Am 27. Februar traten plötzlich hohe Abendtemperaturen (über 39) auf, die 5 Tage andauerten. Rasselgeräusche über der ganzen Lunge wahrnehmbar, perkutorischer Befund normal, Auswurf nicht vermehrt, zähe, schleimig; mikroskopischer Befund wie früher. Im Urin massenhaft gekörnte und hyaline Zylinder, Albumen etwas vermehrt, mikroskopischer Befund des Urins wie oben. Urinmenge zwischen 1500—2000. Diazo- und Indicanprobe negativ. Zucker frei. Subjektive Beschwerden: Außer Kopfschmerzen keine. 5. III. Temperatur normal. Rasselgeräusche nur über dem linken Unterlappen. Urinbefund wie bei Spitaleintritt. Am 29. III. wird Pat. auf eigenen dringenden Wunsch entlassen und entzieht sich unserer weiteren Beobachtung und Behandlung.

Diagnose. Wir haben es in unserem Falle zweifellos mit einer außergewöhnlich generalisierten Form des Boeckschen Miliarlupoids mit gleichzeitiger Beteiligung der Lungen, Leber, Milz, Nieren und Lymphdrüsen zu tun. Bei der ersten Untersuchung lag, da das Bild durch die vorausgehende Behandlung beeinflußt worden war, wohl der Gedanke an einen Lichen ruber oder (auch wegen der starken Ausdehnung des Exanthems) an eine Erythrodermie näher. Aber schon damals erschien es doch unzulässig, die Affektion bei einer der bekannten Arten des Lichen ruber oder der Erythrodermie einzureihen. Als Beispiel dafür, daß Sarkoide einen Lichen planus imitieren können, erinnern wir an eine Beobachtung von Hallopeau und Eck (Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1903, S. 33). Dabei fanden sich auch Gruppen von flachen Papeln vor, wie in dem ersten Fall von Boeck, welche eine gewisse Ähnlichkeit mit Lichen planus-Efflorescenzen darboten (Boeck, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1905, S. 76). Lues und Lepra kamen kaum in Betracht. Gegen Lues sprachen die negative Anamnese und der negative Wassermann. Auch der normale Nervenstatus machte Lepra unwahrscheinlich. Von den vielen atypischen Formen des Lichen ruber konnten natürlich alle mit Sicherheit durch unsern histologischen



Befund ausgeschlossen werden. Lichen ruber und dessen Varietäten sowie die andern klinisch-differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Exantheme (die verschiedenen Formen von Erythrodermien, Lues, Lepra usw.) brauchen daher nicht weiter erörtert zu werden, nachdem die anatomisch-histologische Untersuchung in unzweideutiger Weise ihre Unwahrscheinlichkeit ergeben hat. Die Beziehungen zur Tuberkulose werden unten besprochen werden.

Die von uns beschriebene Dermatose zeigte sowohl klinisch wie histologisch vollständige Übereinstimmung mit den Postulaten Boecks. Die symmetrische Verteilung der Eruption am ganzen Körper, die Zusammensetzung derselben aus bräunlich-gelben, wenig erhabenen Flecken, gleich wie das Auftreten der cutanen, konfluierenden, die Hautoberfläche um einige Millimeter überragenden, braunroten Infiltrate und Knötchen, die deutlich nachweisbare Einstreuung stecknadelkopf- bis hirsekorngroßer, bei Glasdruck gelblich bis braungelblich durchscheinender Fleckchen und schließlich das typische histologische Bild ließen keinen Zweifel darüber aufkommen, daß es sich hier um eine jener Formen des benignen Miliarlupoids handelt, welche als eine Kombination der 2. und 3. Form Boecks, der kleinknotigen und diffus infiltrierenden Art, anzusprechen ist. Auch lassen sich in unserem Fall die von Boeck geschilderten charakteristischen Stadien des Miliarlupoids deutlich erkennen (Nacken, Bauch, Integumentum penis) — Stadium der Turgescenz; die bräunliche bis graugelbe mit Abschilferung der Haut einhergehende Verfärbung der Efflorescenzen (Gesicht, Brust, Rücken und Extremitäten) — Stadium der Pigmentation (in diesem Stadium, meint Boeck, kann diese Krankheit mit keiner andern verwechselt werden); schließlich die zahlreichen erweiterten, fein geschlängelten Hautgefäßchen im Gesicht — teleangiektatisches Stadium.

Auch die intensiv livid-bläulich bis blau-violett verfärbten Partien am Kinn, an Hand- und Fußdorsa, die stark an Lupus pernio erinnerten, könnten wohl als teleangiektatisches Stadium angedeutet werden. Auch andersartige Rückbildungserscheinungen, wie geringes Eingesunkensein der Efflorescenzen, Fältelung und Atrophie der Haut, das Vorhandensein von feinen, oberflächlichen Narben, die feinschuppige Exfoliation in Form dünner Lamellen, das Schütterwerden der Haare an der Pars capillata, in der Genital- und Axillargegend, das gänzliche Fehlen der Behaarung am Rumpf und Extremitäten waren bei unserer Beobachtung unverkennbar.

Die Affektion bot also im ganzen die als charakteristisch beschriebenen Merkmale; nur das Exanthem am behaarten Kopf könnte zu Zweifel Anlaß geben. Das Vorkommen der Miliarlupoide an der Pars capillata ist bekannt: Fall Gotheil (Boeck, Arch. f. Dermatol. u.

Syphilis **73**. 1905; Fall 2, Boeck, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**, 1916). Wir haben in unserem Fall weder Plaques noch Knötchen oder Atrophie der Haut am behaarten Kopf konstatieren können. Das einzige, was sich gegen die gewöhnliche Seborrhoea sicca verwerten ließ, ist das fast vollständige Fehlen des Juckreizes und das gleichzeitige Auftreten mit dem Exanthem am übrigen Körper. Es könnten aber auch das Schütterwerden der Haare und die Pityriasis capitis, wie bei Allgemeinerkrankungen — als eine solche fassen wir ja das Miliarlupoid Boeck auf (s. u.) — auf das gleiche Leiden indirekt zurückgeführt und als die Wirkung einer Intoxikation betrachtet werden.

Was die Schleimhäute angeht, so konnten wir im Naseninnern weder makroskopisch noch mikroskopisch etwas Abnormes finden. Übrigens ist es für die Nasenschleimhaut noch wohl sehr fraglich, ob die in einzelnen Publikationen (Boeck, Opificius) konstatierte Erkrankung derselben mit der ursprünglichen Hauterkrankung in irgendeinem kausalen Zusammenhang stand (Urban, Lewandowsky). Kreibich und Klaus lehnen für ihren Fall jede diesbezügliche Entscheidung ab. Hingegen ist die abnorme Trockenheit der Mundschleimhaut bei unserem Pat. als Folge der erheblichen Erkrankung der Speicheldrüsen hervorzuheben, da die pathologisch veränderten Speicheldrüsen offenbar nicht mehr imstande waren, genügend Speichel zu produzieren.

Zu dem histologischen Bau sei noch bemerkt, daß er bei unserer Beobachtung, wie meist, ungemein charakteristisch ist. Es handelt sich hauptsächlich um das Vorkommen großer abgekapselter Verbände epitheloider Zellen, die oftmals förmlich alveolare Anordnung erkennen lassen, und sehr zahlreicher Riesenzellen in der Haut, etwas spärlicher im Drüsengewebe, um Mangel an Rundzelleninfiltration und Fehlen der Nekrose. Das histologische Bild ist so typisch, daß beim ersten „Blick ins Mikroskop", wie sich Boeck ausdrückt, die Diagnose gestellt werden kann. Lewandowsky, der die Spezifität der histologischen Bilder bei Miliarlupoid, wie das Boeck angenommen hat, bestreitet, gibt auch zu, daß der histologische Gesamteindruck doch für oder gegen Sarkoid entscheiden kann (Tuberkulose der Haut, S. 208). Eine besondere Beteiligung der Hautnerven in Form von entzündlichen Veränderungen um die Nerven herum, wie es Winkler (Arch. f. Dermatol. **77**, S. 14. 1905) und Urban (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **101**, S. 183. 1910) hervorheben, haben wir nicht feststellen können.

Übrig blieb noch für die ätiologische Bewertung das Tierexperiment. Doch auch dieses — wie es ja meistens die früheren Erfahrungen bei dieser Krankheit gezeigt haben — versagte, indem die geimpften Meerschweinchen keinerlei krankhafte Veränderungen darboten. Auch wäre noch der negative Ausfall der diagnostischen Tuberkulinreaktionen zu



notieren. Von diagnostischen, subcutanen Tuberkulininjektionen wurde mit Rücksicht auf den Lungenbefund Abstand genommen.

In pathogenetischer Hinsicht interessiert der klinische Befund, den wir in unserer Beobachtung an den innern Organen erheben konnten. Über gleichzeitige Beteiligung anderer Organe wurde schon früher in der Literatur berichtet. Wir erinnern an die Fälle mit Drüsenschwellungen, an die Fälle mit Milzschwellung (Terebinsky, Jadassohn), an die Blochschen Fälle mit Beteiligung der Iris, an Jadassohns Fall mit Netzhauttuberkel, an den Fall Pelegati mit Hodenschwellung. Auch alle Bronchitiden bei den Beobachtungen Boecks, besonders Fall 13, müssen wohl hierher gerechnet werden. Aber eine derartige mächtige Beteiligung von Lungen, Milz, Leber, Nieren und Lymphdrüsen, wie wir in unserem Fall feststellen, ist, soweit wir in der Literatur gesehen haben, nur von Kuznitzky und Bittorf beschrieben worden. Außer dem Blutbefund (Leukopenie, Eosinophilie) stimmt unsere Beobachtung vollständig mit derjenigen von Kuznitzky und Bittorf überein. Nur waren die Veränderungen der Lunge und Lymphdrüsen bei unserem Pat. viel hochgradiger als im Fall der erwähnten Autoren. Ein solches klinisches Bild erinnert natürlich auch an gewisse Formen der Leukämien und Pseudoleukämien; besonderes deutete der Milzbefund und die allgemeinen Lymphdrüsenschwellungen darauf hin. Und in der Tat dachte Bittorf zuerst an diese Krankheit, um so mehr, als er in dieser Annahme durch den Blutbefund gestützt wurde. Aber aus klinischen und histologischen Gründen, besonders aber mit Rücksicht auf den Blutstatus muß die Wahrscheinlichkeit einer pseudoleukämischen Erkrankung negiert werden (auch der normale Hilusschatten im Röntgenbilde würde dagegen sprechen). Boeck selbst hat zuerst die Möglichkeit einer Verwandtschaft dieser Krankheit mit Pseudoleukämie ebenfalls erwogen, eine Auffassung, die er doch, als er neue Fälle zu sehen bekam, schon in seiner nächsten Mitteilung im Beitrag zur „Festschrift Kaposi“ aufgegeben hat. Aus den gleichen Gründen können wir auch andere differentialdiagnostisch in Betracht kommende und zu Metastasen führende Krankheiten (Carcinome, Sarkome) fast mit Sicherheit ablehnen. „Es fällt nicht nur der (nachweisbare) Primärtumor und die Kachexie“, schreibt Bittorf, „sondern auch die Metastasierung führt hier nirgends zu größeren Knoten, z. B. in der Leber, Lunge“.

Viel schwieriger ist die Diskussion der Frage, ob in unserem Fall (wie auch bei Kuznitzky - Bittorf) nicht eine tuberkulöse Affektion der innern Organe vorliegen könnte, und ob das Exanthem mit dieser Erkrankung nicht in irgendeinem kausalen Zusammenhang stehe. Der histologische Befund hätte die Annahme einer tuberkulösen Erkrankung der innern Organe nicht unmöglich gemacht, da wir wissen,



wie sehr mannigfaltig und inkonstant die Histologie der Tuberkulose sein kann. Den Gedanken an eine Tuberkulose vor allem legt uns der Lungenbefund auf, welcher eine andere Affektion als Tuberkulose fast unmöglich macht. Es wäre deshalb sehr wichtig zu entscheiden, ob in unserem Falle eine Tuberkulose vorhanden ist oder nicht. Für Tuberkulose (speziell der innern Organe) sprechen die erbliche Belastung mit Tuberkulose (anamnestische Angaben), die allgemeine Körperschwäche und Gewichtsabnahme, teilweise der physikalische Befund der Lunge und die Veränderungen derselben im Röntgenbilde, der plötzlich auftretende Schub, welcher von ziemlich hohen Temperaturen und über der ganzen Lunge physikalisch wahrnehmbaren Herden begleitet wurde. Dagegen konnten jedoch das Ausbleiben der Tuberkulinreaktionen, die normalen Temperaturen (mit Ausnahme des Schubes), der spärliche, schleimige Auswurf und die Abwesenheit der Tuberkelbacillen darin, das Fehlen der Nachtschweiße, der Mangel an Erweichung der Lymphdrüsen, die physikalisch sehr geringe Wahrnehmbarkeit der Lungenveränderungen, im Vergleich zum Röntgenbefunde, verwertet werden. Kurz, es fehlen eben fast alle wichtigsten Symptome, die bei einer so ausgedehnten Tuberkulose zu erwarten wären. Gewiß ist kein einziger dieser Gegengründe, für sich genommen, genügend, die Diagnose Tuberkulose auszuschließen; aber alle zusammen haben doch genügend Gewicht, um diese zunäshst wahrscheinliche Annahme stark ins Schwanken zu bringen. Die Wahrscheinlichkeit einer nicht tuberkulösen Affektion der innern Organe bei dem Miliarlupoid erhöhen die interessanten Befunde, die von Kuznitzky mitgeteilt wurden. So haben in der Breslauer Klinik die Untersuchungen an 7 Fällen mit Miliarlupoid folgendes ergeben: Lungenerscheinungen — die eigentümlichen marmorierten Schatten — verschiedenen Grades wiesen sämtliche untersuchten Fälle auf; bei 4 von ihnen fand sich eine Milzschwellung, bei einem (dem oben erwähnten) auch Nierenbeteiligung. Über ähnliche Veränderungen an der Lunge (in 3 Fällen) wurde nachher auch von Jadassohn berichtet. (Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1910, Nr. 14.) Auffallend ist dabei, daß bei allen diesen Fällen durch die physikalischen Methoden sehr wenig (bei Kuznitzky) oder gar nichts (bei Kuznitzky und Jadassohn) nachweisbar war, und daß kein Fall lokal oder allgemein auf diagnostische, zum Teil hohe Tuberkulindosen (einige Fälle von Kuznitzky wurden mit 10 mg Alttuberkulin geprüft) reagierte. Es ist bekannt, daß bei manchen Menschen mit gutartiger Tuberkulose schon durch 1 Millionstel mg Tuberkulin bei intracutaner Injektion deutlich sichtbare Überempfindlichkeitserscheinungen der Haut ausgelöst werden können (Lewandowsky, Tuberkulose-Immunität der Tuberkulide, Arch. f. Dermatol u. Syphilis 1916, S. 1). Aus den vorstehenden Erörterungen und Analogien läßt sich, wenn nicht



mit unbedingter Sicherheit, so doch mit großer Wahrscheinlichkeit schließen, daß die Veränderungen an den inneren Organen (auch Lunge) nicht auf echte Tuberkulose, sondern auf Einlagerungen entsprechender pathologischer Herde wie in der Haut, zurückzuführen sei. Dazu berechtigen uns die vergleichenden histologischen Bilder der Haut und der exstirpierten Lymphdrüse, die sich prinzipiell in nichts voneinander unterscheiden lassen. Immerhin ist eine gewisse Vorsicht am Platz, und wir möchten selbstverständlich unsere Ansicht in bezug auf die Identität der Veränderungen der innern Organe mit denen der Haut nicht verallgemeinern, sondern auch die Möglichkeit einer gleichzeitigen tuberkulösen Infektion hauptsächlich der Lunge, für einen Teil der Fälle zugeben, z. B. Fall 13 Boeck und Fall Stümpke. Scheint nun die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhanges des Exanthems mit der Erkrankung der innern Organe plausibel zu sein, so wäre noch zu beantworten, welche von beiden Erkrankungen als primäre anzusehen sei. Eine solche Frage könnte (wie auch Kuznitzky glaubt) nur durch den Sektionsbefund gelöst werden. Jedoch schon die Beteiligung der Gefäße in diesem Krankheitsprozesse macht die primäre Erkrankung der innern Organe am wahrscheinlichsten. Ein Zusammenhang der Infiltrate mit den Gefäßen ist meist im mikroskopischen Bilde ganz deutlich. Und die strangförmige Anordnung läßt darauf schließen, daß sie dem Verlauf von Blutgefäßen folgen (Lewandowsky). Speziell in unserem Fall würden die anamnestischen Angaben auf die primäre Erkrankung der innern Organe hinweisen: die Lungenbeschwerden sind bei ihm etwa 2 Jahre vor dem Exanthem aufgetreten.

Zum Schluß möchten wir noch etwas näher auf die Beziehung der Boeckschen Hautkrankheit zur Tuberkulose eingehen. Den strikten Beweis dafür zu erbringen, daß wir es dabei mit einer echten Hauttuberkulose zu tun haben, ist bisher noch in keiner Weise gelungen. Das positive Impfergebnis von Kyrle (Arch. 1910, S. 375 und XI. Wien. Dermatol. Kongr., Arch. 1914, S. 119) hält Zieler für nicht ganz eindeutig (Stallinfektion!). Das positive Tierexperiment Volk stammt von einem Fall Sarkoid, Typus Darier - Roussy (Wien. klin. Wochenschrift 1914, Nr. 36). Auch die interessante Mitteilung Kyrles (Verhandl. d. Wien. Dermatol. Ges., Arch. 125, 604. 1918), daß ihm gelungen sei, bei einem Fall von großknotiger und diffus infiltrierender Form des Boeck-Sarkoids säurefeste Bacillen im Schnitt nachzuweisen, spricht nur für tinktorielle und morphologische Eigenschaften des Erregers, aber nicht für seine Natur. Schon früher war es Boeck und Opificius gelungen, in der Nasenschleimhaut bei Miliarlupoid säurefeste Bacillen nachzuweisen. Von anderen Autoren, welche zu der Auffassung einer tuberkulösen Ätiologie neigen, erwähnen wir Kreibich, Kraus und Opificius. Allerdings steht ihnen der positive Ausfall



der Tuberkulinreaktionen bei ihren Fällen als Beweismittel zur Seite. Aber den wenigen positiven Tuberkulinreaktionen steht andererseits eine größere Anzahl von Fällen gegenüber, die sich gegen Tuberkulin in jeder Anwendungsart vollkommen refraktär verhalten. Diese letzte Eigentümlichkeit der Boeckschen Krankheit erweckt doch immer wieder den Verdacht, ob da nicht ein anderer Erreger als der Tuberkelbacillus — vielleicht auch ein säurefester Bacillus! — ätiologisch in Frage kommt. Denn so lange die tuberkulöse Natur der Krankheit experimentell und kulturell nicht mit Sicherheit erbracht worden ist, kommt einstweilen einer positiven Reaktion doch noch größere Beweiskraft zu. Nun hat Jadassohn die Reaktionslosigkeit gegenüber Tuberkulin gerade für die Möglichkeit der tuberkulösen Ätiologie verwertet, indem er zuerst diese Erscheinung durch die eigentümliche Struktur (das Fehlen der diffusen Entzündung des Gewebes) zu erklären versuchte und später mit aller Vorsicht die Hypothese einer „spezifischen Anergie" des Körpers aufgestellt hat. (Tuberkulide, Sonderabdruck S. 14 und lokale Reaktionen bei Moroscher Salbe (Arch. f. Dermatol. u Syphilis **113**, 489. 1912). Eine solche Hypothese läßt sich aber weder beweisen noch ablehnen, solange wir die Umstände des Zustandekommens dieser Anergie nicht näher kennen. Dieses refraktäre Verhalten gegenüber Tuberkulin könnte bei der Annahme eines unbekannten Erregers (ganz unabhängig davon, ob er dem Bacillus Koch nahe steht oder nicht) ebensowohl als Folge eines Komplementverbrauches aufgefaßt werden, eine Meinung, die Prof. Naegeli in seinen Vorlesungen vertritt, um das Versagen der Tuberkulinreaktion bei Lupus postexanthematicus und bei Tuberkulösen während und nach Masern zu erklären. Er stellt sich dabei den Vorgang so vor, daß das im menschlichen Organismus vorhandene Komplement bei der Bindung zwischen dem Masernamboceptor, der offenbar mächtiger ist als der Tuberkuloseamboceptor, und den Masernantikörpern aufgebraucht werde, und daher eine Reaktion zwischen Tuberkuloseantigen und Tuberkuloseantikörpern vorübergehend nicht mehr zustande komme. In Analogie dazu würden Sarkoidantigen und Sarkoidantikörper bei ihrer Bindung das Komplement verbrauchen, sodaß bei gleichzeitig mit Tuberkulose Behafteten trotz der Anwesenheit von Tuberkulose-Antikörpern das zu diagnostischen Zwecken einverleibte Antigen (Tuberkulin) sich mit diesen Tuberkulose-Antikörpern nicht binden kann. Aus diesem Grunde haben vielleicht auch die von Kuznitzky u. a. verabreichten hohen Dosen (7—10 mg) keine Reaktion ausgelöst.

Versuche mit Zusatz von Komplement bei geeigneten Fällen haben bei uns bis dahin keine eindeutigen Resultate ergeben, obschon die Reaktionen positiv ausfielen, weil Komplement (Meerschweinchenserum) allein auch schon eine Lokalreaktion auslöste. Als Beispiel für die



Haltbarkeit dieser Ansicht könnten wir einen interessanten Fall von Jadassohn anführen, den wir in Kürze wiedergeben, obwohl ihm der Autor vorläufig mit dem gleichen Recht eine andere Interpretation gibt.

22jähriger Mann. Als Kind Drüsentuberkulose am Hals, gut ausgeheilt. Vor einigen Jahren Tuberkel der Retina. Damals Pirquet sehr stark positiv. Unter Tuberkulininjektionen hämorrhagische Reaktion der Netzhaut. Heilung des Tuberkels. Lungen immer frei. Jetzt sarkoidartige Herde im Gesicht und am harten Gaumen. Die histologische Untersuchung ergibt einen auffallend sarkoidartigen Bau an einzelnen Stellen. Jetzt Pirquet negativ, Mantoux 1 : 5000 negativ. (Schweiz. Dermatol. Ver., Bern 1907.)

Diesen Fall würden wir demnach so erklären, daß durch das Hinzutreten einer andersartigen allgemeinen Affektion (wie wir die Boecksche Krankheit auffassen) zur Organtuberkulose (in diesem Fall klinisch geheilter) das Komplement, welches der normale Organismus besitzt, so in Anspruch genommen wird, daß kein oder zu wenig freies Komplement zur Verfügung steht. Da würde sich also der gleiche Prozeß abspielen wie bei Masern, mit dem Unterschied, daß bei Masern das Versagen der Tuberkulinreaktion nur eine vorübergehende, bei dem Miliarlupoid dagegen eine mehr stationäre Erscheinung darstellt, entsprechend dem akuten Charakter der ersteren, und dem chronischen Verlauf der letzteren Affektion. So würde sich auch der negative Ausfall der Tuberkulinreaktion bei den andern Fällen von Boeckscher Krankheit und Lupus pernio (nach Boeck, Zieler, Jadassohn u. a. werden ja Lupus pernio und Miliarlupoid als eine und dieselbe Krankheit angesehen) mit gleichzeitig bestehender Organtuberkulose erklären lassen.

Nun werden auch noch andere Argumente zugunsten der tuberkulösen Natur angeführt, und zwar vor allem die häufige Kombination des Boeckschen Lupoids mit Tuberkulose innerer Organe. Aber auch dieses Moment spricht noch nicht mit absoluter Sicherheit gegen die Selbständigkeit der Boeckschen Krankheit; denn erstens kommen die Sarkoide meistens bei Erwachsenen vor, die nach der Statistik von Naegeli und Burkhardt fast alle tuberkulöse Herde (aktive oder klinisch ausgeheilte) in sich tragen. Zweitens lehrt die Erfahrung — worauf Jadassohn schon längst hingewiesen hat —, daß gerade Lungentuberkulöse wenig Neigung haben, Tuberkulide zu bekommen. Ein viel wichtigerer Anhaltspunkt für die tuberkulöse Natur des Miliarlupoids wäre eine Kombination mit anderen sicher anerkannten tuberkulösen Hautaffektionen. Die Angaben in der Literatur über das gleichzeitige Vorkommen von Erythema induratum Bazin sind nicht eindeutig und beruhen nach Boeck auf „zufälligen und vorübergehenden klinischen Ähnlichkeiten oder teilweise aneinander naheliegenden mikroskopischen Bildern“, (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**, 736). Und Boeck warnt mit Recht die Fachgenossen, welche das Miliarlupoid mit dem Erythema induratum identifizieren, wie auch die-



jenigen Autoren, die in der Boeckschen Krankheit einen Symptomenkomplex (was namentlich von französischen Autoren verfochten wird) mit verschiedener Ätiologie sehen wollen. Auch Boeck selbst faßt diese Krankheit nicht als echte, gewöhnliche Tuberkulose oder als Tuberkulid auf wie Darier u. a., sondern spricht vorsichtig und zurückhaltend von einer „ganz besonderen" oder „milderen Varietät der Tuberkulose". Wir finden bei ihm ein paar Sätze, die besonders klar das Wesen dieser Krankheit beleuchten: „Das hier in Rede stehende Krankheitsbild trägt, wenn man es in seinen verschiedenen Formen gelernt hat, durchgehend einen so charakteristischen, man könnte sagen, einen so spezifischen Stempel, daß auch der Krankheitserreger immer nur ein und derselbe sein kann", und weiter in dem gleichen Artikel: „Bei einer solchen Fülle von klinischem, histologischem und experimentellem Material, wie es von vielen Seiten zusammengebracht worden ist, wird wohl die Eigentümlichkeit, Selbständigkeit und Eigenart dieser Erkrankung den Meisten klar geworden sein".

Soga Darier, der die Sarkoide als Tuberkulide auffaßt, weil die Struktur der Infiltrate absolut an tuberkulöses Gewebe erinnert, glaubt auch, „daß das Wort Tuberkulose nicht angewendet werden sollte; denn eine solche Tuberkulose, die so große, mächtige Läsionenhervorbringt, welche rückgängig werden, bis sie ganz flach sind, ja vollständig verschwinden, um durch andere anderswo auftretende remplaciert zu werden, alles ohne jemals zu ulcerieren, kennen wir nicht" (Darier, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1910, S. 592). Und auch diejenigen Autoren, welche zu der Auffassung einer echten tuberkulösen Ätiologie neigen (Urban, Kreibich und Kraus u. a.) sind auch gezwungen anzunehmen, daß es zwei verschiedene Formen der Boeckschen Krankheit gibt, die sich durch ihre Zugehörigkeit oder Nichtzugehörigkeit zur Tuberkulose charakterisieren und demnach getrennt werden sollen.

Kehren wir nach dieser Digression auf die Frage der Beziehung der Boeckschen Krankheit zur Tuberkulose zu unserer Beobachtung zurück, so müssen wir schließen, daß unser Fall eher eine Stütze für diejenige Hypothese darstellt, die besagt, daß ein kausaler Zusammenhang des Boeckschen Miliarlupoids mit Tuberkulose wahrscheinlich nicht bestehe, und daß diese Krankheit durch einen bisher noch unbekannten Erreger erzeugt werde. Sogar die Möglichkeit einer Kombination mit Tuberkulose der innern Organe, die wir auch in unserm Fall nicht mit absoluter Sicherheit ablehnen können, schließt, wie aus dem oben Besagten folgt, die Selbständigkeit der Boeckschen Krankheit nicht aus. Wir sind indes geneigt, uns mit Rücksicht auf die Erhebungen bei diesem Falle der Auffassung Kuznitzkys anzuschließen, wonach das Boecksche Miliarlupoid „eine neuartige Allgemeinerkrankung nicht tuberkulöser Art mit einer Vorliebe für die Lokalisa-

tion an der Haut darstellt", und durch einen bisher noch unbekannten Erreger hervorgerufen wird, der möglicherweise dem Bacillus Koch nahesteht, und wir betonen, daß speziell auch die an den Drüsen und innern Organen wahrgenommenen Veränderungen in ähnlicher Weise vom Bilde der Tuberkulose abwichen wie die Hautläsionen. Ob wir die Krankheit zu den infektiösen Granulomen rechnen müssen (wie Zieler, Kuznitzky-Bittorf u. a. annehmen), wollen wir vorläufig dahingestellt sein lassen.

Nachtrag.

Die in letzter Zeit erschienenen Arbeiten von Kyrle, Gans und Altmann konnten, da der Verfasser der vorliegenden Mitteilung nach Amerika verreist ist, nicht mehr berücksichtigt werden.

Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. I.

Epidermolysis bullosa hereditaria (Bullosis mechanica simplex).

Von

Hermann Werner Siemens.

(Aus der Breslauer Universitäts-Hautklinik [Direktor: Geheimrat Jadassohn].)

(Eingegangen am 18. September 1921.)

Seit den bedeutungsvollen Veröffentlichungen von Gossage und Hammer hat sich die Überzeugung Bahn gebrochen, daß es sich bei der Epidermolysis bullosa ätiologisch um eine einfach dominante Erbkrankheit handelt. Sie ist seither ein besonders beliebtes Paradigma dieses Vererbungsmodus. Eindeutiges Zahlenmaterial liegt darüber aber keineswegs vor. Die Zahlen, die Gossage und Hammer angeben, differieren erheblich; beide Autoren sind in gewissen Grenzen zu entgegengesetzten Resultaten gekommen. In der Auszählung von Gossage lassen sich eine ganze Reihe kleinerer Versehen nachweisen, die Auszählung Hammers kann gar nicht nachgeprüft werden, da sein Material nicht in extenso veröffentlicht ist. Beide Verfasser haben Fälle, welche ganz verschiedenen Formen des Leidens angehören, unterschiedslos addiert, was sich, worauf ich gleich zurückkommen werde, unterdessen als ein entschiedener Fehler herausgestellt hat. Die mathematisch-statistische Bearbeitung der Vererbung bei der Epidermolysis bullosa liegt also noch völlig im argen.

Eine andere Bearbeitung aber als die mathematisch-statistische kann, wie die moderne Vererbungslehre klargestellt hat, nicht zu brauchbaren Resultaten führen. Freilich stößt eine exakte statistische Behandlung der menschlichen Vererbungsprobleme auf große Schwierigkeiten, die den Wert ihrer Resultate beeinträchtigen können; das ist schon oft von den verschiedensten Autoren dargelegt worden. Es bleibt aber trotzdem die erste Aufgabe der menschlichen Vererbungspathologie, die Erblichkeitsverhältnisse der idiotypischen Krankheiten so weit statistisch zu bearbeiten, wie es das uns über die betreffenden Krankheiten vorliegende Beobachtungsmaterial irgend gestattet.

1. Das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden.

Wenn man die kranken und die gesunden Kinder kranker Individuen auszählt, so ist bei einfach dominanter Vererbung zu erwarten,



daß das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden sich wie 1 : 1 verhält. Die theoretische Begründung dieser Tatsache kann ich hier nicht geben (vgl. meine „Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungspathologie"). Gossage hat nun im Jahre 1908 die 27 größten Epidermolysis-Familien daraufhin bearbeitet und ein Verhältnis von 209 Kranken zu 180 Gesunden erhalten; diese Zahlen wären für die Auffassung als einfache Dominanz sehr günstig, denn ein mäßiges Überwiegen der Kranken muß überall, wo es sich um Literaturmaterial handelt, erwartet werden, weil die in der Literatur niedergelegten und zur vererbungsstatistischen Bearbeitung herangezogenen Fälle unbewußt nach Krankheitshäufigkeit in den einzelnen Familien ausgelesen sind [„literarisch-kasuistische Auslese"[1])]. Die Zusammenzählung, die Hammer und Adrian in dem gleichen Jahre wie Gossage vorgenommen haben, ergab aber nur 135 Kranke zu 147 Gesunden. Hier waren also umgekehrt weniger Kranke vorhanden, was bei regelmäßiger Dominanz schwerer zu erklären wäre. Auf wieviel Familien sich die Zählung von Hammer und Adrian erstreckt, ist infolge eines Druckfehlers in der Hammerschen Arbeit nicht zu eruieren.

Im Gegensatz zu Hammer hat Gossage die einzelnen Literaturfälle, die er in die Zählung einbezogen hat, gesondert angegeben. Eine Nachprüfung der Zahlen von Gossage ist also möglich. Wenn wir Kleinigkeiten übergehen (z. B. sind die Fälle von Köbner und Joseph, die identisch sind, zweimal mit verschiedenen Zahlen angeführt), fällt vor allen Dingen auf, daß sich unter den verwendeten Fällen eine ganze Anzahl solcher befinden, die in typischer Weise der dystrophischen Form der Epidermolysis bullosa oder, wie man unpräjudizierlicher sagen könnte, der Bullosis mechanica angehören. Da man damals die scharfe Unterscheidung zwischen einfacher und dystrophischer Form noch nicht machte, ist anzunehmen, daß auch Hammer-Adrian dystrophische Fälle mitgezählt haben. Dies hat sich aber unterdessen als ein Fehler erwiesen. Wir wissen heute, daß die dystrophischen Fälle sich in ihrer Erblichkeit sicher anders verhalten als die einfachen. Nur relativ selten ist die dystrophische Epidermolyse dominant, und auch dann scheint die Dominanz meist sehr unvollständig zu sein. Ein wesentlicher Teil der Dystrophicafälle ist höchstwahrscheinlich rezessiv (Häufung unter Geschwistern, Häufung elterlicher Blutsverwandtschaft), bei einem nicht unbeträchtlichen weiteren Teil scheint komplizierte Vererbung vorzuliegen. Es ist deshalb unbedingt nötig, daß die dystrophischen Fälle bei vererbungsstatistischen Untersuchungen von den einfachen Fällen geschieden werden.

[1]) Allerdings wird die Bedeutung der literarisch-kasuistischen Auslese um so geringer, je seltener und auffallender das betreffende Leiden ist.



Dies ist nicht immer leicht. Gerade hierin zeigt sich eben, daß die Forschung nach der Vererbung menschlicher Krankheiten nicht lediglich eine statistische Aufgabe darstellt, sondern daß sie mit einer möglichst gründlichen klinischen und allgemein-pathologischen Durchdringung des Gegenstandes Hand in Hand gehen muß, daß die vererbungspathologische Forschung also nicht Aufgabe der Statistiker und Mathematiker, sondern in erster Linie nur Aufgabe der Ärzte sein kann.

Wie ich das Material ausgelesen und zusammengestellt habe, zeigt die Tabelle (S. 48). Gossage hatte folgende Fälle verwertet: Balzer und Fouquet, Baranikow, Bettmann 1901, Bettmann 1903 (2 Fälle), Blumer, Bonaiuti, Bosselini, Colombini, Engman und Mook, C. Fox, T. Fox, Goldscheider, Hermann, Herzfeld, Joseph, Köbner, W. Legg, Lesser, Linser (2 Fälle), Michaelsen, Pernet, Savil, Telling und Leeds und Riding, Török, Valentin. Hiervon sind auszuscheiden die sicher dystrophischen Fälle: Balzer und Fouquet, Bettmann 1901, Bosselini, Engman und Mook, C. Fox, T. Fox, Hermann, Herzfeld, W. Legg, Linser (2 Fälle), Pernet, Savil. Der Fall von Joseph ist mit dem Köbners identisch. Weiter ist auszuscheiden der erste Fall von Bettmann 1903, weil es sich hier um eine sonderbare Kombination von einfacher und dystrophischer Bullosis mechanica handelt, indem das Leiden an den oberen Extremitäten als dystrophisch, an den unteren als einfach beschrieben ist. Zu den nunmehr übrigbleibenden Fällen kommen die Fälle neu hinzu, die seit Gossages Arbeit erschienen sind.

Zu der Tabelle bemerke ich, daß ich, soweit möglich, alle Arbeiten im Original eingesehen habe. Nicht zugänglich im Original waren mir die Arbeiten von Baranikow, Broers, Cocks, MacCormac, Morrow, Smith und Brown, Telling und Leeds. Die Angaben über die Fälle von Baranikow und Telling und Leeds entstammen der Arbeit von Gossage, diejenigen über die Fälle von Baranikow, Cocks, Smith und Brown entlehnte ich Sakaguchi; die Angaben über den Fall Bonaiuti habe ich durch Auszählen des bei Gossage reproduzierten Stammbaums gewonnen. Angaben über Zahl und Geschlecht der gesunden Familienmitglieder fehlen ganz bei Hansen, Kießling, Gilchrist, Leiner, Mackenzie. Der Stammbaum von Juliusberg ist anscheinend nicht fehlerfrei; während der Verf. im Text schreibt, daß Überspringen von Generationen nicht festzustellen sei, wird es auf dem Stammbaum tatsächlich angetroffen. Ob es richtig ist, den Fall von Zweig, der klinische Besonderheiten darbietet[1]), mitzuzählen, läßt sich wohl vorläufig nicht entscheiden.

Die tabellarische Zusammenstellung führt zu dem Ergebnis, daß in den 12 Familien, die durch mindestens drei Generationen verfolgbar sind, und bei denen mehr als 6 Familienmitglieder erkrankt waren, das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden 160 : 136 beträgt. Nimmt man die nur durch zwei Generationen verfolgbaren Fälle und den mir im Original unzugänglichen Fall von Telling-Leeds hinzu, so erhält man 177 Kranke zu 158 Gesunden, unter Einrechnung des Falles von Sakaguchi, der allerdings Mongolen (Japaner) betrifft, 185 Kranke zu 172 Gesunden.

[1]) Vgl. Siemens, Über die Differentialdiagnose der mechanisch bedingten Blasenausschläge usw. Arch. f. Dermatol. 139, 80. 1922.



Tabelle.

Nr.	Verfasser	Jahr der Publikation	Erblichkeit durch ... Generationen beobachtet	Gesamtzahl d. Behafteten	Verhältnis der Kranken zu den Gesunden	Verhältnis der kranken Männer zu den kranken Weibern	Verhältnis der gesunden Männer zu den gesunden Weibern	Konduktoren
1.	Blumer	1892	5	16	15 ⚥● : 15 ⚥	11 ♂● : 5 ♀●	9 ♂ : 6 ♀	—, —
2.	Colombini	1900	3	25	25 ⚥● : 19 ⚥	18 ♂● : 7 ♀●	11 ♂ : 8 ♀	2 ♂, 1 ♀
3.	Valentin	1906	4	16	15 ⚥● : 11 ⚥	13 ♂● : 3 ♀●	4 ♂ : 7 ♀	—, 1 ♀
						42 ♂● : 15 ♀●	24 ♂ : 21 ♀	
4.	Baranikow	1905	3	?	5 ⚥● : 1 ⚥	3 ♂● : 5 ♀● (?)	?	—, —
5.	Bonaiuti	1890	5	31	31 ⚥● : 24 ⚥	16 ♂● : 15 ♀●	11 ♂ : 13 ♀	1 ♂, 1 ♀
6.	Cane	1909	4	6	5 ⚥● : 4 ⚥	4 ♂● : 2 ♀●	3 ♂ : 2 ♀	—, —
7.	Goldscheider	1882	4	8	2 ⚥● : 2 ⚥	4 ♂● : 4 ♀●	1 ♂ : 1 ♀	—, —
8.	Juliusberg	1920	7	28	27 ⚥● : 20 ⚥	13 ♂● : 15 ♀●	10 ♂ : 10 ♀	—, 1 ♀ (?)
9.	MacCormac	1913	5	über 5	4 ⚥● : 2 ⚥	3 ♂● : 2 ♀●	— : —	—, —
10.	Michaelsen	19[illegible]0	4	11	10 ⚥● : 12 ⚥	4 ♂● : 7 ♀●	3 ♂ : 2 ♀	—, —
11.	Török	1897	4	11	8 ⚥● : 13 ⚥	3 ♂● : 7 ♀●	— : 2 ♀	—, 2 ♀
12.	Zweig	1918	4	14	13 ⚥● : 13 ⚥	6 ♂● : 3 ♀●	1 ♂ : —	—, —
					160 ⚥● : 136 ⚥	56 ♂● : 60 ♀●	29 ♂ : 30 ♀	—, —
						98 ♂● : 75 ♀●	53 ♂ : 51 ♀	

13.	Bettmann	1903	2	3	3 ●⚥ : 4 ○⚥	1 ●♂ : 2 ●♀	— : 1 ○♀	
14.	Köbner	1886	2	4	4 ●⚥ : 7 ○⚥	3 ●♂ : 1 ●♀	4 ○♂ : 3 ○♀	—, —
15.	Lesser.	1891	2	4	3 ●⚥ : 1 ○⚥	— : 1 ●♀	— : —	—, —
16.	Telling, Leeds	1905	?	?	7 ●⚥ : 10 ○⚥	?	?	?
					17 ●⚥ : 22 ○⚥			
					177 ●⚥ : 158 ○⚥			
17.	Broers.	1905	2	4	?	3 ●♂ : 1 ●♀	?	—, —
18.	Cocks	1909	2	2	?	2 ●♂ : —	?	—, —
19.	Gilchrist	1899	3	3	—	2 ●♂ : 1 ●♀	—	—, —
20.	Hansen	1907	2	2	—	1 ●♂ : 1 ●♀	—	—, —
21.	Kießling	1903	2	über 8	—	8 ●♂ : —	—	—, —
22.	Leiner	1914	2	2	—	— : 2 ●♀	—	—, —
23.	Mackenzie	1907	2	3	—	2 ●♂ : 1 ●♀	—	—, —
24.	Morrow	1905	2	3	?	2 ●♂ : 1 ●♀	—	—, —
						24 ●♂ : 11 ●♀	4 ○♂ : 4 ○♀	
						122 ●♂ : 86 ●♀	57 ○♂ : 55 ○♀	
25.	Sakaguchi IX (Japaner) .	1915	3	8	8 ●⚥ : 14 ○⚥	4 ●♂ : 4 ●♀	—	—, —
26.	Smith und Brown (Neger)	1905	3	5	?	2 ●♂ : 3 ●♀	—	—, —
					185 ●⚥ : 172 ○⚥	128 ●♂ : 89 ●♀	57 ○♂ : 55 ○♀	3 ○♂, 6 ○♀



Die so gewonnenen Zahlen nähern sich dem bei regelmäßig dominantem Erbgang theoretisch erwarteten Verhältnis 1 : 1 so sehr, daß man fast sagen kann, Erwartung und Erfahrung stimmen hier zu gut überein. Denn wie eingangs erwähnt, muß man bei der hier angewandten Methodik wegen der sog. literarisch-kasuistischen Auslese ein Überwiegen der Behafteten erwarten. Nun befinden sich aber in den gründlicher durchforschten Familien unter den „Gesunden" mindestens 9, welche die krankhafte Erbanlage latent in sich tragen: die sog. Konduktoren. Diese müssen also von den Gesunden subtrahiert und den Kranken zugezählt werden. Auch unter den nunmehr übrigbleibenden Gesunden müssen jedoch einzelne latent Behaftete erwartet werden, weil bei denjenigen Konduktoren, welche keine oder zufälligerweise (wegen der kleinen Zahl der einzelnen menschlichen Familie!) nur unbehaftete Kinder haben, der Konduktorcharakter nicht erkannt werden kann. Das Verhältnis der Behafteten zu den Nichtbehafteten verschiebt sich also in den gut durchforschten Familien auf mindestens 169 : 127, im Gesamtmaterial auf mindestens 194 : 163.

Ich denke, daß die Tabelle durch Nachtragen der mir nicht erreichbaren und der noch in Zukunft hinzukommenden Fälle als Ausgangspunkt für die weitere Erbforschung der Bullosis mechanica simplex brauchbar sein wird.

Die statistische Bearbeitung der bisher bekannten typischen Fälle von Bullosis mechanica simplex ergibt also bei einem Vergleich der Kranken mit den Gesunden ein unter Berücksichtigung der literarisch-kasuistischen Auslese auffallend geringes Überwiegen der Kranken. Dies erklärt sich jedoch daher, daß die Manifestation der Bullosis mechanica simplex bei manchen mit der krankhaften Erbanlage Behafteten ausbleibt. Die Bullosis mechanica simplex demonstriert uns also den einfach dominanten Erbgang nicht in reiner Form, sondern durch Unregelmäßigkeiten in der Dominanz kompliziert. Die Entscheidung darüber, ob diese unregelmäßige Dominanz nur für einige der betreffenden Familien oder für alle in gleicher Weise charakteristisch ist, gestattet das bis jetzt vorliegende Material noch nicht.

2. Das Verhältnis der kranken Männer zu den kranken Weibern.

Über die unterschiedliche Beteiligung der Geschlechter an der Epidermolysis bullosa herrschen die verschiedensten Ansichten.

Übergehen wir die veraltete Anschauung Norman Walkers, der meinte, daß oft nur ein Geschlecht in ein und derselben Familie befallen sei, so stehen sich im wesentlichen zwei Ansichten gegenüber: die einen behaupten, daß Knaben häufiger befallen werden, nach Ansicht der anderen (z. B. Luithlen) sind beide



Geschlechter in gleichem Maße beteiligt. Nur Petrini-Galatz glaubt an eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts.

Blumer schreibt: „Das männliche Geschlecht zeigt größere Disposition als das weibliche“ und er benutzt diese Tatsache sogar dazu, enge ätiologische Beziehungen zur Hämophilie zu konstruieren, die ja auch bei Weibern mit Vorliebe in rudimentärer Form vorkomme. Nach Bettmann werden „Knaben wesentlich häufiger befallen als Mädchen“, die gleiche Ansicht wurde in Frankreich vertreten (Hallopeau), und es sei hinzugefügt, daß Lesser eine Prävalenz des männlichen Geschlechts auch für den Pemphigus angenommen hat. Sakaguchi hat nun nach dem Vorgange von Kaniky und Sutton, die 55 ♂ : 34 ♀ zählten, und Lebernadie, der 142 ♂ : 86 ♀ fand, in den 179 von ihm zusammengestellten Familien die Männer und Weiber ausgezählt: unter 401 Kranken waren 223 ♂ : 139 ♀, bei 39 fehlten die Angaben. In den aus Japan stammenden Fällen fand er 16 ♂ : 7 ♀, Angaben fehlten bei 10. Eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts ist nach allen diesen Zählungen in dem Gesamtmaterial also einwandfrei zu konstatieren; die Frage aber, die durch diese summarischen Befunde nicht beantwortet wird, ist die nach dem Verhältnis der Geschlechter bei der Bullosis mechanica simplex.

Hier zeigt sich nun bei einer genauen Auszählung, wie sie unsere Tabelle ermöglicht, daß in den 12 gründlich erforschten Familien auf 98 behaftete Männer 75 behaftete Weiber kommen; in allen Familien kaukasischer Rasse finden wir 122 ♂ : 86 ♀, mit Einschluß der Mongolen und Neger 128 ♂ : 89 ♀. In den 12 großen Familien sind also 57% aller Behafteten Männer, im Gesamtmaterial 59%. Diese Zahlen beweisen wenig, denn der mittlere Fehler ist hier, bei dem für statistische Verwertung relativ kleinen Material, sehr groß; er beträgt für die 12 großen Familien ± 11, für das Gesamtmaterial gleichfalls + 11 (ausgedrückt in dem dreifachen Wert der Standardabweichung σ). Selbst aber wenn wir diejenigen 3 Familien auswählen, in denen von den Autoren Angaben über Bevorzugung des männlichen Geschlechts gemacht worden sind [1]), können wir nicht zu einem statistischen Nachweis dieser Geschlechtsbegrenzung gelangen. In diesen 3 Familien (Blumer, Colombini, Valentin) erreichen unter den Behafteten die Männer den hohen Prozentsatz von 74; der mittlere Fehler ist ± 17,4. Hiermit scheint eine Prävalenz des männlichen Geschlechts sicher. Nun enthalten aber diese Familien zufälligerweise insgesamt sehr viel mehr Männer als Frauen, nämlich 66 ♂: 36 ♀; es sind deshalb nicht 50%, sondern 66% kranke Männer zu erwarten. Diese Zahl fällt aber gerade noch in den Bereich des mittleren Fehlers. Im Gegensatz zu dem, was man nach den Zählungen von Kaniky-Sutton, Lebernadie und Sakaguchi erwarten mußte, läßt sich also bei der Bullosis mechanica simplex eine besondere Empfänglichkeit des männlichen Geschlechts statistisch nicht nachweisen.

[1]) Wodurch freilich schon eine gewisse kasuistische Auslese zugunsten des männlichen Geschlechts bedingt wird.

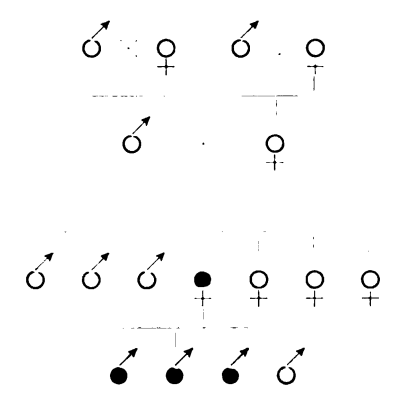
Die Tatsache, daß in manchen Familien die Zahl der behafteten Männer jene der behafteten Weiber stark überwiegt (Blumer, Colombini, Valentin, Cane, Kießling), besagt also nichts, sondern kann eine bloße Folge des sog. Zufalls sein. Andererseits liegen freilich eine ganze Reihe klinischer Daten vor, die die Vermutung einer besonders geringen Disposition des weiblichen Geschlechts stützen könnten. Török hebt das besonders späte Auftreten bei einer Frau seines Stammbaumes und deren Tochter hervor. Valentin gibt an, daß bei einem Mädchen das Leiden vor dem 25. Lebensjahre auf Salbenbehandlung überhaupt verschwand. Von einem Verschwinden der Krankheit bei einer Frau nach der Pubertät berichtet Leiner. Nach der Heirat heilte die Krankheit auch bei je einer Frau in den Familien Bonaiutis und Colombinis, während Cane und Bettmann nur von einer wesentlichen Besserung seit der Ehe bzw. vom 30. Jahr ab berichten. Bei der 31 jährigen Patientin von Spieß waren die Erscheinungen auf der Haut abgeheilt und nur die Schleimhaut wurde noch befallen. Günstigen Einfluß der Menstruation auf die Neigung zur Blasenbildung berichten Cane, Lesser und Buckley. Man muß deshalb, wie ich glaube, auf Grund der klinischen Beobachtungen die Möglichkeit offen lassen, daß trotz der Schwierigkeit eines statistischen Nachweises eine verminderte Disposition des weiblichen Geschlechts vorhanden ist. Wir wissen ja sowieso, daß Unregelmäßigkeiten in der Manifestation des Leidens bestehen (siehe oben), und man kann sich leicht vorstellen, daß diese Unregelmäßigkeiten zum Teil durch Erschwerung der Manifestation bei Weibern zustande kommen, woran die Besonderheiten des weiblichen Biochemismus oder auch die größere Möglichkeit, sich zu schonen, schuld sein könnten.

Vor allem muß man ja auch daran denken, daß selbst noch bei der von uns getroffenen scharfen Auslese der Fälle feinere Unterschiede im Vererbungsmodus der einzelnen Familien bestehen könnten; es könnte also in einigen Familien eine partielle männliche Geschlechtsbegrenzung tatsächlich existieren, in anderen nicht, und die letzteren würden dann den statistischen Nachweis vereiteln. Der Gedanke an feinere familiäre Unterschiede im Vererbungsmodus liegt deshalb nahe, weil man doch kaum annehmen kann, daß die pathologische Erbanlage aller Familien aus einer Wurzel entsprungen ist, — die Entstehung müßte ja dann schon vor der Trennung der Menschenrassen stattgefunden haben! Wenn aber die krankhafte Erbanlage zur Bullosis mechanica simplex zu verschiedenen Zeiten an verschiedenen Orten entstanden ist, muß man doch wohl damit rechnen, daß sie trotz des gleichen klinischen Krankheitsbildes, welches sie produziert, nicht in allen Fällen wirklich identisch ist.



3. Das Neuauftreten der Krankheitsanlage.

Über die erste Entstehung der Krankheitsanlage, die „Idiokinese“[1]), wissen wir wenig. Bettmann teilt mit, daß in einem seiner Fälle nach den anamnestischen Erhebungen ähnliche Erkrankungen in der Ascendenz nicht vorgekommen seien. Lesser gab bei seiner Demonstration an, daß Geschwister und Eltern der ersten Behafteten gesund gewesen sind. Interessanter, weil ausführlicher, ist der Stammbaum Köbners. Aus der Stammtafel, die ich nach seinen Angaben entworfen habe, geht



hervor, daß die 6 Geschwister, die Eltern und die Großeltern der ersten Behafteten angeblich gesund waren. Die Angaben haben deshalb eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich, weil Koebner die 70jährige rüstige Mutter der ersten Behafteten noch gekannt und persönlich untersucht und ausgefragt hat. Freilich besteht auch hier die Möglichkeit, daß das scheinbare Neuauftreten der Krankheitsanlage auf einer Täuschung beruht, die durch die notorische Unzuverlässigkeit aller Anamnesen oder selbst durch Überspringen von Generationen zustande gekommen ist.

Über den Faktor, der die Idiokinese, die „Erbänderung“, bewirkt haben könnte, hat sich nur Blumer geäußert. Auch in der von ihm beschriebenen Familie waren die Eltern der ersten Behafteten, „soweit Nachrichten vorhanden sind“, frei von dem Leiden. Nach der Familientradition soll die krankhafte Erbanlage dadurch entstanden sein, daß sich die erste Behaftete „durch eine Kohabitation während der Menses das Blut verderbt habe“. Blumer bezweifelt das mit Recht, fügt aber hinzu: „Ob man an Lues denken darf? —“ Daß die Lues das Idioplasma beeinflussen könne, wird auch heute von vielen Autoren angenommen; es ist darüber aber noch gar nichts Zuverlässiges bekannt. Zu einem Luesverdacht besteht im übrigen in der Familie Blumers nicht der geringste Anhaltspunkt.

[1]) Änderung des Idiotypus, des Erbbildes, „Erbänderung“.



4. Zur Anthropologie der Behafteten.

Über die Anthropologie der mit Bullosis mechanica Behafteten liegen so gut wie keine Daten vor. Nur wurde seit alters her behauptet, daß dieses Leiden fast nur bei Deutschen oder bei Leuten deutscher Abstammung (Bonaiuti, Elliot; nach Luithlen soll auch die Familie Colombinis Leute deutscher Herkunft enthalten [?]) vorkomme. Später mußte man diese Behauptung einschränken. Man bezog sie, als die dystrophische Form bekannt wurde, bald nur noch auf die Simplexfälle. Es wurden dann aber auch sichere Fälle der Bullosis mechanica simplex bei Engländern und Skandinaviern beobachtet. Schon Blumer behauptete eine gesteigerte Häufigkeit des Leidens nur noch „bei den Völkern germanischer Rasse". In letzter Zeit wurde nun aber auch ein Fall bei Mongolen (Sakaguchi IX) und wohl auch einer bei Negern (Smith und Brown) beschrieben [1]). Manche Autoren meinen deshalb, daß das Überwiegen bei den Deutschen bzw. bei der weißen Rasse nur daher rühre, daß man bisher in Deutschland am meisten auf diese Krankheit geachtet habe. Ob der ganze Unterschied hierdurch erklärt wird, kann aber nur entschieden werden, wenn man in Zukunft gerade bei dieser Krankheit die Anthropologie der Behafteten sorgfältig beachtet.

Ergebnisse.

1. Die bisherige statistische Bearbeitung des Erblichkeitsproblems bei der sog. Epidermolysis bullosa hereditaria (Bullosis mechanica simplex) ist teils ungenau, teils in ihrer Methodik (Mitzählen der dystrophischen Fälle) veraltet und hat zu nicht übereinstimmenden Resultaten geführt.

2. Das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden entspricht in den genügend durchforschten Familien im ganzen den Erwartungen bei einfach dominantem Erbgang, zeigt aber ein unter Berücksichtigung der literarisch-kasuistischen Auslese verhältnismäßig geringes Überwiegen der Kranken.

3. Das geringe Überwiegen der Kranken erklärt sich dadurch, daß bei der Bullosis mechanica simplex die Manifestation des Leidens zuweilen starke Unregelmäßigkeiten aufweist (Überspringen von Generationen, später Manifestationstermin, Manifestationsschwund).

4. Die Behauptung, daß das männliche Geschlecht bei der Bullosis mechanica simplex überwiegt, läßt sich mathematisch-statistisch vorläufig nicht nachweisen. Doch sprechen einzelne klinische Beobach-

[1]) Da es sich anscheinend um amerikanische Neger handelt, wird sich wohl die Möglichkeit nicht ausschließen lassen, daß die Epidermolysisanlage durch eine, mehrere Generationen zurückliegende Mischehe mit einem Europäer in die Negersippe hineingekommen ist.

tungen dafür, daß die erwähnten Manifestationsschwankungen — wenigstens in einzelnen Familien — bei den Weibern besonders häufig eintreten.

5. Die Frage, ob eine partielle Geschlechtsbegrenzung (auf das männliche Geschlecht) bei der Bullosis mechanica simplex existiert, kann also noch nicht sicher entschieden werden.

6. Ebenso bleibt die Frage nach der Rassendisposition zur Bullosis mechanica simplex noch offen.

7. Das erste Auftreten der pathologischen Erbanlage wurde in einem Falle möglicherweise beobachtet; Ursachen dafür kennen wir nicht.

Literatur.

A. Fälle von dominanter Epidermolysis simplex.

Baranikow, Ein Fall von Pemphigus chronicus familialis s. Epidermolysis bull. hered. Russ. Zeitschr. f. Hautkr. **10.** 1905 (nach Sakaguchi). — Bettmann, Epidermolysis bullosa hereditaria. Dermatol. Zeitschr. **10**, 565. 1903. — Blumer, Hereditäre Neigung zu traumatischer Blasenbildung (Epidermolysis bull. hered.). Arch. f. Dermatol. u. Syphil. **24**, R. Erg., 105. 1892. — Bonaiuti, Contributo allo studio della epidermolisi bull. ereditaria di Köbner. Il Morgagni 1890, Nr. 12. — Broers, Nederlandsche Vereeniging van Dermatologen. Juni 1905. Ref.: Ann. de Derm. 1906, 418. — Cane, Epidermolysis bullosa. Three cases: with history of the disease in four generations of the same family. Brit. med. journ. 1909, II, 1114. — Cocks, nach Sakaguchi. — Colombini, Beitrag zum Studium der Epidermolysis bullosa hered. Dermatol. Wochenschr. **30**, 457. 1900. — Gilchrist, Diskussionsbemerkung. Journ. of cut. **17**, 540. 1899. — Goldscheider, Hereditäre Neigung zur Blasenbildung. Dermatol. Wochenschr. **1**, 163. 1882. — Hansen, Epidermolysis bullosa hereditaria (Köbner). (Dem.) Dermatol. Zeitschr. **14**, 780. 1907. — Juliusberg, Beitrag zur Kenntnis der Epidermolysis bullosa hered. (Köbner). Arch. f. Dermatol. **127**, 902. 1920. — Kießling, Epidermolysis bullosa hereditaria. (Dem.) Münch. med. Wochenschr. 1903, 82. — Köbner, Hereditäre Anlage zu Blasenbildung (Epidermolysis bullosa hereditaria). Dtsch. med. Wochenschr. 1886, 21. — Leiner, Epidermolysis bullosa hereditaria. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphil. **117**, 396. — Lesser, Über Epidermolysis bullosa hereditaria. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphil. **24**, 2. Erg., 246. 1892. — MacCormac, Proc. Roy. Soc. of Med., Derm. Sect. **6**, Nr. 9. 1913. Ref.: Arch. f. Dermatol. u. Syphil. **117**, 319. — Mackenzie, Congenital and hereditary bullous eruption. (Dem.) Journ. of Dermatol. **19**, 284. 1907. — Michaelsen, Über Epidermolysis bullosa hereditaria. Dtsch. med. Wochenschr. **26**, 258. 1900. — Morrow, Epidermolysis bullosa. Journ. of the Americ. med. assoc. 1905, 1953. — Sakaguchi, Über die Epidermolysis bullosa hereditaria Köbner. (Klinische, histologische und pathogenetische Studien mit besonderer Berücksichtigung der milienartigen Gebilde und der elastischen Fasern.) Arch. f. Dermatol. u. Syphil. **121**, 379. 1915. — Smith und Brown, Epidermolysis bullosa hereditaria with report of the first case of the disease in the negro-race and note on the blood and vesical cells. Maryland med. Journ. 1905, 473. — Török, Epidermolysis hereditaria bullosa (Köbner). Schwimmer-Festschrift. Victor Hornyánsky 1897. — Telling, Leeds und Riding, Med. Chir. Soc. 1905 (nach Gossage). —

Valentin, Zur Kasuistik der Epidermolysis bullosa hered. Arch. f. Dermatol. **78**, 87. 1906. — Zweig, Über einen Fall von Epidermolysis bullosa hereditaria. Arch. f. Dermatol. **125**, 1. 1918.

B. Andere Fälle und Allgemeines.

(Hierzu vergleiche das große Literaturverzeichnis von Sakaguchi.)

Bettmann, Epidermolysis bullosa, in: Riecke, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 4. Aufl. S. 198. 1918. — Buckley, The influence of the menstrual function on certain diseases of the skin. 1906. — Gossage, The inheritance of certain human abnormalities. Quart. Journ. of Med. **1**, 331. 1908. — Hammer, Die Bedeutung der Vererbung für die Haut und ihre Erkrankungen. 10. Kongr. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 1908. — Hallopeau, Sur la dermatose bulleuse héréditaire et traumatique. Ann. de derm. 1898, 721. — Kaniky und Sutton, Epidermolysis bullosa hereditaria. Dermatol. Wochenschr. **50**, 375. 1910. — Lebernadie, L'épidermolyse bulleuse. Thèse Bordeaux 1912. — Lesser, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 13. Aufl. Berlin 1914, S. 57. — Luithlen, Epidermolysis bullosa hereditaria (Köbner), in: Mraceks Handbuch der Hautkrankheiten **1**, 738. 1902. — Petrini-Galatz, Contribution à l'étude clinique et histo-pathologique de l'épidermolyse bulleuse dystrophique et congénitale. Ann. de dermatol. 1906, 766. — Siemens, Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungspathologie. J. Springer, Berlin 1921. — Siemens, Über Vorkommen und Bedeutung der gehäuften Blutsverwandtschaft der Eltern bei den Dermatosen. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. **132**, 206. 1921. — Siemens, Zur Klinik, Histologie und Ätiologie der sog. Epidermolysis bullosa traumatica (Bullosis mechanica), mit klinisch-experimentellen Studien über die Erzeugung von Reibungsblasen. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. **134**, 454. 1921. — Walker, Introduction to dermatology. 1902.



Knochenveränderungen bei Erfrierung.
(Ein Beitrag zur Pathologie der Erfrierung.)

Von
Dr. Erwin Pulay (Wien).

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 20. September 1921.)

In einer vorläufigen Mitteilung im Jahre 1915 (Beitrag zur Pathologie der Erfrierung, Wien. med. Wochenschr. 1915, Nr. 7) haben Weidenfeld und Pulay auf Veränderungen am Knochen infolge von Erfrierung aufmerksam gemacht, die sich röntgenologisch scharf feststellen ließen. Nachdem Winternitz 1917 zu ähnlichen Resultaten gekommen ist, scheinbar von unserer Arbeit keine Kenntnis hatte, so halte ich es im Hinblick auf die höchst interessanten und bedeutsamen Befunde für wichtig, das gesammelte Material mit den Röntgenbefunden in extenso mitzuteilen.

Wir konnten alle Grade von Entkalkung der Knochen des Fußskelettes konstatieren: von kaum nachweisbaren Anfängen bis zu so hochgradiger Veränderung, daß sich oft totale Entkalkung nachweisen ließ. Wir konnten einen Zusammenhang bemerken zwischen der Schwere der Weichteilveränderungen und denen am Knochenskelett. Was aber noch interessanter war, ist die Beobachtung von Veränderungen am Knochenskelett ohne Manifestationen an den Weichteilen. Anamnestisch gaben auch letztere Fälle vorangegangene Schwellung und Ödem der Weichteile an. Es fanden sich nicht alle Teile des Fußskelettes oder des Handskelettes in derselben Weise affiziert. Am häufigsten schienen die dritten Phalangen der Zehen und Finger entkalkt, aber auch hier in gradueller Verschiedenheit. Weiter fanden sich Atrophien der Köpfchen und der Basis der Metatarsi, während noch die Diaphysen zum Teil intakt waren. In seltenen Fällen findet sich auch vollständige Entkalkung der Diaphysen. Innerhalb der nekrotischen Zehen zeigten die Knochen Entkalkung und teilweise noch weitere Zerstörungserscheinungen. So interessant auch die erhobenen Befunde für die Klinik sind, so war der Gedanke naheliegend, die regressiven Veränderungen am Skelett der Hände und der Füße zu studieren in Hinblick auf die vorliegenden histologischen und experimentellen Untersuchungen bei der



Erfrierung. Wir verdanken dieselben im wesentlichen von **Recklinghausen**, **Krüger** und **Hodara**. Pathologisch-anatomisch findet man bei der Erfrierung die Gefäße in verschiedenem Grade thrombosiert; eine mehr minder starke Anhäufung von Leukocyten, fibrinöses Exsudat im Gewebe. Die Bindegewebszellen geschwollen. Aus den histologischen Untersuchungen geht nun hervor, daß die nekrotischen Vorgänge an der Haut nicht nur auf die Einwirkung der Kälte zurückzuführen sind, sondern auf Gefäßveränderungen im Sinne von Thrombenbildung. All diese Untersuchungen beziehen sich sowohl auf Erfrierungen bei Menschen als auch auf durch künstliche Vereisung erzeugte Erfrierung bei Kaninchen. Die Auffassung nun, die Erfrierung als eine durch Blutstockung herbeigeführte, regressive Ernährungsstörung anzusehen (**von Recklinghausen**) läßt am deutlichsten den Unterschied gegenüber den Verbrennungen erkennen, bei denen sich ja sämtliche Symptome der Entzündung finden. Die Ansicht **Kriegs**, daß die Entzündung bei der Erfrierung eine geringere Rolle spielt, indem Arterienthrombose zu Stase, Ödem, primärer Gewebsdegeneration und Gangrän führt, legte uns eben seinerzeit den Gedanken nahe, die Veränderungen röntgenologisch am Knochensystem zu untersuchen.

Fall 1. Z. C. Nach viertägigem Aufenthalt im Schützengraben Schmerzen in Form von Stichen in den Fußsohlen, Parätshesien bis zum Knie reichend, äußerlich keinerlei Zeichen von Entzündung oder Erfrierung. Motilität frei. Sehnenreflexe sehr gesteigert. Sensibilität normal bis auf den linken Fuß: Mit Ausnahme des Dorsums der großen Zehe sind die übrigen Zehen sowohl für Stich als auch für Berührungen vollkommen anästhetisch, auch die Temperatur wird am Zehenballen und an allen Zehen links nicht empfunden. Der Röntgenbefund zeigt geringe Atrophie der Skeletteile an den Metacarpophalangealgelenken. Geringer Grad von Ichthyosis. Keine Schwielenbildung.

Fall 2. H. N. Pat. lag 11 Tage im Schützengraben, nach dem 3. Tag bereits Erfrierungssymptome. Parästhesien, vorher bestanden nie Erfrierungen. Links erste Zehe, erste Phalange, zweite Zehe, Beere, dritte Zehe, erste Phalange, vierte und fünfte Zehe Beere mit hämorrhagischen Blasen bedeckt. Rechte 1., 2., 3., 4. Phalange total. 5. Phalange Beere total nekrotisch. Motilität frei. Sehnenreflexe mittelstark. Sensibilität im Bereich der Beine hypästhetisch und hypalgetisch. Keinerlei Druckpunkte. Keine Ichthyosis. Schwielenbildung mittleren Grades. Beim Gehen rasende Schmerzen der Knochen. Pat. gibt an, daß die Schuhe sehr eng waren, der rechte mehr als der linke; der Schuh drückt namentlich am linken Ballen sehr stark. — Röntgenbefund: Defekt der Endphalange der großen Zehe, der Endphalangen 2 und 3 bis auf kleine Reste. Zerstörung der End- und Mittelphalange 5, hochgradige Atrophie der distalen Metatarsi von 2, 3, 4 und 5, sowie der proximalen Enden der Grundphalangen 2, 3, 4, 5. Geringe Atrophie derselben Teile bei der ersten Zehe. Linker Fuß: Teilweiser Defekt der beiden Endphalangen 3 und 5. Atrophie der Metatarsi und Grundphalangen 2, 3, 4 und 5.

Fall 3. F. H. Vier Tage in Deckung geblieben, dann trat Erfrierung ein, vorher hat nie Erfrierung bestanden. Der linke Fuß wurde steif und geschwollen. Links 1. Zehe total, 2. Zehe perionychal, letzte Zehe dorsal mit hämorrhagischen Blasen. Leichte Suffusionen an den übrigen Zehen. Motilität frei. Sehnenreflexe gesteigert. Rechts Babinski. Sensibilität normal bis auf das Bereich der erfrorenen



Zehen, daselbst Hypalgesie und Hypästhesie. Geringer Grad von Ichthyosis. Geringe Schwielenbildung über Ferse und Sehne. — Röntgenbefund: Atrophie der distalen Enden der Metacarpie 2.—5. links, Zerstörung der Mittel- und Endphalangen aller Zehen bis auf dünne, eierschalenartige Konturen.

Fall 4. L. G. Pat. war 3 Tage in Deckung, ehe die Erfrierung auftrat. Vorher nie an Erfrierung gelitten. Dieselbe stellte sich mit starken Schmerzen ein. Keine Parästhesien. Nekrose des Nagelbettes und der Perionychalgegend. Blasen auf der großen Zehe, an der 4. und 5. Zehe dorsal- und plantarwärts. Blasen am Condylus und den Metatarsi des 4. und 5. Fingers. Hyperkeratosis, keine Ragaden. Motilität frei. Tibia druckempfindlich. Sehnenreflexe mittelstark. Im Bereiche der erfrorenen Zehen Hypästhesie und Hypalgesie. — Röntgenbefund: Atrophie der Mittelphalangen 2., 3., 4., 5., der Endphalangen der großen Zehe und teilweise Zerstörung derselben. Zerstörung der Endphalangen, Atrophie der distalen Enden der Grundphalangen des rechten Fußes.

Fall 5. M. S. Nach 3 Tagen im Schützengraben abgefroren. Vorher nie Erfrierung. Starke Schmerzen. Keine Parästhesien, dieselben sind erst im Anschluß an Bäder aufgetreten. Rechts und links sämtliche Zehen hämorrhagisch bedeckt: Rechts: 1. Zehe total und Condylus metatarsus, 2. Zehe total, ausgenommen ein kleines Stückchen der 2. Phalange, 3. Zehe total, 4. Zehe total. Links: 1. Zehe total, 2. Zehe 1. Phalange, 3. Zehe Köpfchen, 4. Zehe Köpfchen, 5. Zehe perionychal. Innen am Metatarsus und plantarwärts keine Ichthyosis. Motilität frei. Im Fußgelenk Beweglichkeit herabgesetzt. Leichte Rigidität im Kniegelenk. Reflexe lebhaft. Sensibilität, leichte Hyperästhesie. Temperaturensinn normal. Am rechten Unterschenkel starke Druckempfindlichkeit des Nervus tibialis und der Tibia. — Röntgenbefund: Rechter Fuß: Defekt der Endphalange 1, der Mittel- und Endphalange 2 und 3, 4 bis auf Reste, bei 5 hochgradige Atrophie. Atrophie der distalen Enden der Metatarsi, der proximalen Enden der Grundphalangen 2, 3, 4 und 5. Linker Fuß: Hochgradige Atrophie und teilweise Zerstörung der Grund- und Endphalangen 2, 3, 4, 5. Atrophie der Metatarsi 2, 3, 4 und 5.

Fall 6. K. T. Drei Tage in Deckung. Auftreten starker Parästhesien. Klinisch vorher nie an Erfrierung gelitten. Außer Rötung keinerlei Veränderung. Sensibilität, Temperatursinn normal. Motilität frei. Reflexe gesteigert. Röntgen: Atrophie der distalen Enden der Metacarpi 2—5.

Fall 7. W. J. Im Schützengraben über 8 Tage bei nassem Wetter und großer Kälte gelegen. Starkes Zittern im Fuß. Starke Schmerzen und Parästhesien. Vorher nie Erfrierung. Motilität frei. Normale Reflexe. Sensibilität für Stich und Temperatur normal, bis auf die maximalst erfrorenen Stellen. Über denselben Hyperästhesie und Hypalgesie. Warm wird stark empfunden, für Kälte kein Gefühl. Röntgen: Defekt der Endglieder der 1. und 2. Zehe, der Mittelglieder von 2 und 3. Zerstörungen der Mittel- und Endglieder 3, 4 und 5. Atrophie der distalen Metatarsi und proximalen Enden der Grundphalangen.

Fall 8. Z. A. 20. XI. Erfrierung. Während 10 Tage der Deckung konnte Pat. die Hand nicht bewegen. Die ersten Tage keine Schmerzen. Starke Parästhesien in den Fingern. In der Jugend an den Zehen Erfrierung. Schmerzen in der Handfläche und an den Zeigefingern der Hand. Das Spreizen der Finger nicht so gut wie auf der gesunden Hand. Oppositionsstellung des Daumens unmöglich. Abduktion und Adduktion gut. Periostreflexe gesteigert, ebenso Hypalgesie und Hypästhesie. Zum Unterschied der gesunden Hand, wo alle Reflexe normal. Die Finger zeigen blaue Verfärbung. Erfrierung dritten und zweiten Grades. Röntgen: Atrophie aller Skeletteile der linken Hand von den Metacarpi bis zu den Endphalangen, Daumen ausgenommen, besonders die Teile betreffend, die die Gelenke bilden. Diaphysen im minderen Grade.



Fall 9. D. K. Mäßige Erfrierung der 2. bis 5. Zehe rechts, 4. und 5. Zehe links. Röntgen: Atrophie der distalen Metatarsi 2—5 rechts, 4 und 5 links. Geringe Veränderungen an der Endphalange der großen Zehe rechts. Alle Basal- und Mittelphalangen rechts und links atrophisch.

Fall 10. O. J. Erfrierung des rechten Fußes. Rötung und Ödem. Links nur Rötung. Pat. klagt über starke Schmerzen, und zwar links in der großen Zehe, sehr stark in der 2. Zehe, weniger stark in der 3., in der 4. und 5. Zehe keine Schmerzen. Rechts: Große Zehe kaum, alle anderen Zehen ohne Schmerzen. Röntgenbefund (25. II.): Teilweise Zerstörung der Endphalangen des rechten Fußes und geringe Atrophie der distalen Metatarsienden 2, 3, 4. — (17. III.): Geringe Atrophie der distalen Metatarsi 4 und 5 beiderseits, geringe Atrophie der Endphalangen beiderseits.

Fall 11. W. F. Erfrierung mittleren Grades beider Füße. Links schwächer als rechts. Röntgenbefund: Rechter Fuß: Zertrümmerung der Endphalange der



Abb. 1. (Fall 15.)

großen Zehe. Atrophie der Grundphalangen. Zerstörung der Mittelphalange und Endphalange der 2.—5. Zehe. Atrophie der Metacarpi und Grundphalangen um die Gelenke zwischen beiden. Linker Fuß: Geringe Zerstörung der Endglieder der 1., 2., und 3. Zehe. (1. II.) — (16. III.) Zerstörung (hochgradige Atrophie) der Endphalange der großen Zehe, Arrosion des distalen Endes der großen Zehe rechts. Hochgradige Atrophie aller Mittel- und Endphalangen 2.—5. rechts. Atrophie des übrigen Fußskelettes inklusive der Diaphysen der Metatarsi rechts. Geringe Atrophie des gesamten Skelettes links.

Fall 12. S. S. Erfrierung beider Füße, rechts mehr als links. Fuß war bis zum Knie aufgeschwollen. Es waren brennende und stechende Schmerzen. Parästhesien. Am meisten betroffen die Endphalange der großen Zehe. Röntgenbefund: Veränderungen der Endphalangen der großen Zehe rechts. Atrophie der distalen Metatarsi 2—5 rechts, geringere links, Atrophie der proximalen Basalphalangen 2—5 rechts.

Fall 13. St. J. Beiderseits Rötung der Füße nach Erfrierung. Röntgenologisch: Ganz geringe Atrophie des Fußskelettes.

Fall 14. H. J., Beiderseits leichter Grad von Erfrierung. Röntgen: Teilweise Arrosion der Endphalange der großen Zehe rechts und links. Atrophie der distalen Metatarsi 2, 3, 4 und 5 beiderseits.

Fall 15. O. W. Leichte Erfrierung beiderseits. Röntgen: Atrophie der distalen Metatarsi 2, 3, 4 und 5 beider Füße.

Fall 16. S. Kj. Erfrierung beider Füße, links mehr als rechts. Atrophie des gesamten Skelettes, links hochgradiger.

Fall 17. St. V. Leichte Rötung beider Füße nach Erfrierung. Am 1. II. keine radiologische Veränderung nachweisbar. Am 20. II. Atrophie der Zehen rechts und der distalen Enden der Metatarsi 2 und 4.

Fall 18. St. L. Unbedeutende Erfrierung beider Füße mit leichter Rötung. Röntgen: Geringe Atrophie der distalen Metatarsi 2—5 beiderseits.

Fall 19. G. J. Pat. zeigt am linken Fuß einen leichten Grad von Erfrierung, namentlich des 4. und 5. Gliedes, während rechts Erfrierung 3. Grades besteht. Alle Zehen sind blau verfärbt und nekrotisch. Parästhesien, die rechte Hand alle Finger schwarz verfärbt. Röntgen: Atrophie der distalen Metatarsi 2—5 rechts, 4 und 5 links, der Mittel- und Endphalange 2—5 rechts, einzelner Phalangen links. Die Hände zeigen keine röntgenologisch nachweisbaren Veränderungen.

Diese Beobachtungen zeigen, in wie hervorragendem Maße sich die Knochen an den Erfrierungssymptomen beteiligen und wie lange diese Veränderungen noch persistieren, nachdem sich dieselben an den Weichteilen bereits rückgebildet haben. Eine große Reihe von Geh- und Sensibilitätsstörungen, wie auch von spontan auftretenden Schmerzen beim Gehen, remittierenden Schmerzen bei Temperatur- und Witterungsumschlägen finden in diesen Tatsachen ihre Erklärung.



Über Keratosis follicularis.

Von

Hermann Werner Siemens.

(Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Breslau [Vorstand: Geheimrat Jadassohn].)

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. September 1921.)

Das große Gebiet der follikulären Keratosen ist noch wenig geklärt. Nur ein Krankheitsbild ist aus ihm relativ gut abgegrenzt: Die Keratosis follicularis s. pilaris (Lichen pilaris), bei der es sich klinisch um eine **lichenoide**[1]) **Keratosis follicularis** handelt. Ihr anzureihen, ja nach vielen ihr zugehörig, ist das Ulerythema ophryogenes, das ebenso wie die Keratosis pilaris oft Rötung zeigt und eine ausgesprochene Neigung zur Hinterlassung narbiger Atrophien hat. Gleichfalls akuminiert-lichenoid ist die bei der Ichthyosis histologisch stets nachweisbare Follikelverhornung, die klinisch zu einem der Keratosis pilaris sehr ähnlichen Bilde führen kann, histologisch aber auch dann noch oft von ihr verschieden ist und vor allem keine Narben zurückläßt. Außer diesen Follikularkeratosen gibt es noch eine große Gruppe follikulärer Verhornungsanomalien, die noch so wenig erforscht ist, daß sie Gaßmann als „das dunkelste Kapitel der Keratosen" bezeichnet. In diese Gruppe gehört die Keratosis spinulosa (Lichen spinulosus), die Keratosis follicularis contagiosa Brooke und die von dieser schwer differenzierbare Acne cornea.

Die Keratosis spinulosa, bei der es sich klinisch um eine **spinulöse Keratosis follicularis** handelt, ist als eigenes Krankheitsbild noch nicht lange bekannt. Sie ist offenbar ein Syndrom, das auf Grund sehr verschiedener Ursachen in die Erscheinung treten kann. Vor allem wird sie bei lichenoiden Trichophytiden (Jadassohn, Guth), ferner bei lichenoiden Syphiliden, bei lichenoiden Tuberkuliden und beim Lichen ruber angetroffen. Doch wird angenommen, daß es auch eine Keratosis spinulosa als eigene Krankheitsform gebe, deren Symptomatologie und Ätiologie jedoch noch in vielen Punkten unsicher ist.

[1]) Der Primärefflorescenz des Lichen ruber acuminatus ähnliche.



Den lichenoiden und den spinulösen Follikelverhornungen schließen sich solche an, deren Primärefflorescenz nicht ein konisches Knötchen mit einfacher oder spinulöser Verhornung ist, sondern ein comedoartiges, nicht selten auf leicht geröteter oder bräunlicher Papel sitzendes Gebilde; bei diesen Leiden, die man oft zur Acne in Beziehung bringen wollte, handelt es sich also klinisch um eine **acneiforme Keratosis follicularis.**

Ihre Hauptvertreter sind die Keratosis follicularis contagiosa Brooke und die Acne cornea (Acne sebacea cornea, Acne keratosa, Acné kératique), die sich jedoch von der Keratosis spinulosa und von der Keratosis follicularis contagiosa schwer differenzieren läßt, und die zum Teil wohl auch wirklich mit diesen beiden Leiden identisch ist, zum anderen Teil jedoch die Kombination einer follikulären Keratose mit gewöhnlicher Acne darzustellen scheint.

Die acneiformen Follikularkeratosen unterscheiden sich von den lichenoiden nicht nur durch ihr comedoartiges Aussehen, sondern (wenn man von der follikulären Lokalisation der Ichthyosis absieht) vor allem auch durch die fehlende Tendenz zur Narbenbildung. Verwechslungen mit der Acne sind trotz der alten französischen Namen kaum je zu fürchten, wenn nicht wirkliche Kombinationen vorliegen; denn die acneiformen Follikelkeratosen bevorzugen nicht die Prädilektionsstellen der Acne, lassen außer den comedonenähnlichen Bildungen die typischen Acneefflorescenzen vermissen, ihre „Comedonen" bestehen nur aus Horn, sind zuweilen kuppelförmig gebaut und meist nicht ausdrückbar, und stärkere Entzündungserscheinungen sowie Narbenbildungen fehlen immer (Tonton) oder wenigstens fast immer. Am schwierigsten ist zuweilen die Abtrennung von der Keratosis spinulosa. Doch kennzeichnet sich dieses Leiden durch die Bevorzugung des Rumpfes, durch die Neigung zur Bildung oft symmetrischer und oft kreisrunder Herde, durch das Beteiligtsein sämtlicher Follikel innerhalb des befallenen Gebietes, durch die meist helle Farbe und geringe Größe der Horngebilde, durch das Überwiegen der Parakeratose, durch das häufige oder regelmäßige Freisein von Gesicht, Händen und Füßen und durch die gute Prognose bei der Therapie.

Ist schon die symptomatologische Charakterisierung der Keratosis spinulosa vorläufig noch schwierig, so kann ein befriedigendes Bild der Keratosis follicularis contagiosa zur Zeit überhaupt nicht entworfen werden. Die Autoren betonen den passageren Charakter der Einzelefflorescenz, die hierdurch bedingten spontanen Schwankungen in der Intensität des Prozesses, die Härte und dunkle Färbung des Hornpfropfes, die zu einer Papel erhobene, schmutzigbraun verfärbte Basis desselben, die diffuse Hyperkeratose, Pigmentierung und gröbere Felderung der Haut zwischen den Efflorescenzen und die ausgesprochene



Neigung zu spontaner oder therapeutisch bedingter Heilung. Ich möchte noch besonders auf das Fehlen der Gruppenbildung und die verschiedene Größe der Einzelefflorescenzen im Gegensatz zu der Keratosis spinulosa hinweisen.

Die Schwierigkeiten, die bei dem Versuch entstehen, von der Keratosis follicularis contagiosa Brooke eine scharfe Beschreibung zu geben, erklären sich durch die ungenügenden literarischen Unterlagen. Die bisher mitgeteilten Fälle dieser Krankheit sind nämlich meist so unvollständig berichtet, daß die Diagnose, um was für eine Form der Keratosis follicularis es sich handelt, oft überhaupt nicht gestellt werden kann; nicht selten liegen nur Demonstrationsberichte vor. Besonders häufig fehlen genauere Angaben darüber, ob die Efflorescenzen in Gruppen auftreten, ob sie von gleicher oder von verschiedener Größe sind, ob alle Efflorescenzen eines befallenen Gebietes an der Erkrankung beteiligt sind, ob Schwankungen in der Intensität des Leidens eintreten, ob diffuse Hyperkeratose und Pigmentation bestehen. Nicht selten ist auch die Abtrennung von der Darierschen Krankheit, die ja von den Amerikanern vielfach als Keratosis follicularis bezeichnet wird, schwer oder unmöglich.

Auf eine detaillierte kritische Besprechung der in der Literatur niedergelegten Fälle verzichte ich in Rücksicht auf die gebotene Raumersparnis. Ich möchte nur ohne nähere Begründung erwähnen, daß in den Fällen von Neißer und v. Hebra die Abtrennung von der Darierschen Krankheit schwierig ist, und daß sich in den Fällen von Lesser, Wolff, Halberstädter, Sokoloff und Laméris die Keratosis spinulosa bzw. eine intensive Keratosis pilaris nicht ausschließen läßt bzw. angenommen werden muß. Ganz unklar erscheint mir der Fall von Saalfeld und der von Morrow, den auch Lewandowsky nicht zur Brookeschen Keratosis rechnen will. Übrig bleiben die Fälle von Babiček, Bettmann, Blaschko, Brooke, Gutmann, Hartzell, Jadassohn und Lewandowsky, Lewandowsky, Neely, Samberger, Sequeira, Sobolotsky. Ihnen reihen sich 2 Fälle an (Mutter und Sohn) die ich an unserer Klinik seit über einem Jahr beobachten konnte.

Es handelt sich um einen 10jährigen, körperlich und geistig normal entwickelten Schüler, bei dem das in Rede stehende Hautleiden seit dem 1. bis 2. Lebensjahre besteht. Es wird bald besser, bald wieder schlimmer, und macht besonders an den Fußsohlen, und zwar vornehmlich beim Barfußgehen, Beschwerden. Die Mutter hat seit ihrem 1. bis 2. Lebensjahr dasselbe Leiden, zwei jüngere Geschwister (Schwester und Bruder) sowie die Großeltern sind bestimmt gesund (bis auf den Großvater persönlich untersucht); auch von anderen Familienangehörigen ist ein ähnlicher Krankheitsfall nicht bekannt. Die Eltern und die Großeltern sind nicht nachweislich blutsverwandt.

Befund. Es besteht ein follikuläres Exanthem, das besonders an den Ellbogen und Knien lokalisiert ist, ferner auf den Nates, der Hinter- und Außenseite



der Oberschenkel und Unterschenkel und in der Umgebung des Mundes (Lippenrand, Kinnfurche). Die Efflorescenzen sind unregelmäßig verstreut und zeigen alle Größenunterschiede von einer kaum merklichen Anschwellung des Follikels bis zu einer linsengroßen, kreisrunden, in Form einer Kugelkalotte gewölbten Papel mit über stecknadelkopfgroßem verhornten Zentrum (Abb. 1). Die kleinsten Papeln sind hautfarben, die größeren mattrot bis bräunlichrot und kreisrund. Die Mitte der größten Efflorescenzen wird von einer schwarzbraunen, sehr harten, in der Form einer kleinen dicken Linse gleichenden Hornmasse eingenommen, die sich schwer und meist nur unter mäßigen Schmerzen, zuweilen auch unter Blutung abkratzen läßt; man sieht dann in einen Trichter, der jedoch nicht besonders tief und dessen Grund unregelmäßig ist. Die kleineren Efflorescenzen tragen ein kleines, komedoartiges, aber hartes und nicht ausdrückbares Hornkegelchen oder ein kleines hartes braunes, leicht abkratzbares Hornschüppchen, die kleinsten zeigen nur eine minimale, an ein Molluscum contagiosum erinnernde matte Zentralstelle oder sie zeigen auch diese nicht und sehen dann einfach wie geschwellte Follikel von Hautfarbe aus. Die Haut zwischen den Efflorescenzen ist nicht deutlich verändert, nicht hyperpigmentiert, höchstens etwas stärker als normal gefeldert. Außer dieser Keratosis follicularis bestehen noch circumscripte Keratosen an Palmae und Plantae. An der Volarfläche der Hände und Finger finden sich einzelne scharf begrenzte, clavusartige Verhornungen, deren Oberfläche teils platt, teils warzig gewuchert, aber sehr hart, und tief rissig ist. Auch eine der Druckschwielen an der Volarseite der Fingermetacarpalgelenke ist zu einer verrukösen rissigen Wucherung umgewandelt. Hyperidrosis der Hand- und Fußflächen, der Finger- und Zehenkuppen besteht nicht, auch nicht in der Schwitzpackung. Die Fingernägel sind z. T. seitlich ab-



Abb. 1.

gelöst, bei einzelnen bestehen leichte Pachyonychien. Ihre Oberfläche zeigt an einigen Fingern seichte Querfurchen, teilweise mit terrassenförmiger Abblätterung in transversalen Lamellen. Nagelfalz stellenweise warzig aufgeworfen und rissig, hart, hornig, schmutzig-schwarz gefärbt. Die Endglieder besonders der Zeige- und Mittelfinger sind zwischen Nagelwurzel und Fingergelenk aufgetrieben, infolgedessen die Haut daselbst glatt und leicht gerötet. Die Plantae zeigen an den Druckstellen derbe, bis über bohnengroße, verruköse Verhornungen, besonders an der hinteren Peripherie der Fersen (Abb. 2); auch über dem rechten Malleolus externus ein bohnengroßer, fast wie eine Tuberculosis verrucora aussehender, aber auf nicht gerötetem, nur leicht pigmentiertem Grunde stehender Herd. Pachyonychie der Großzehen und besonders der Kleinzehen. In den Achselhöhlen besteht ein Cutis anserina-ähnlicher Zustand, die Haut fühlt sich rauh, reibeisenartig an, auf den meisten Follikeln sieht man gelblichweiße Hornschüppchen. An den seitlichen Rändern der Kniekehlen finden sich zwei senkrechte, das Zentrum freilassende, ichthyosiforme Streifen, die jedoch zeitweise völlig verschwinden.

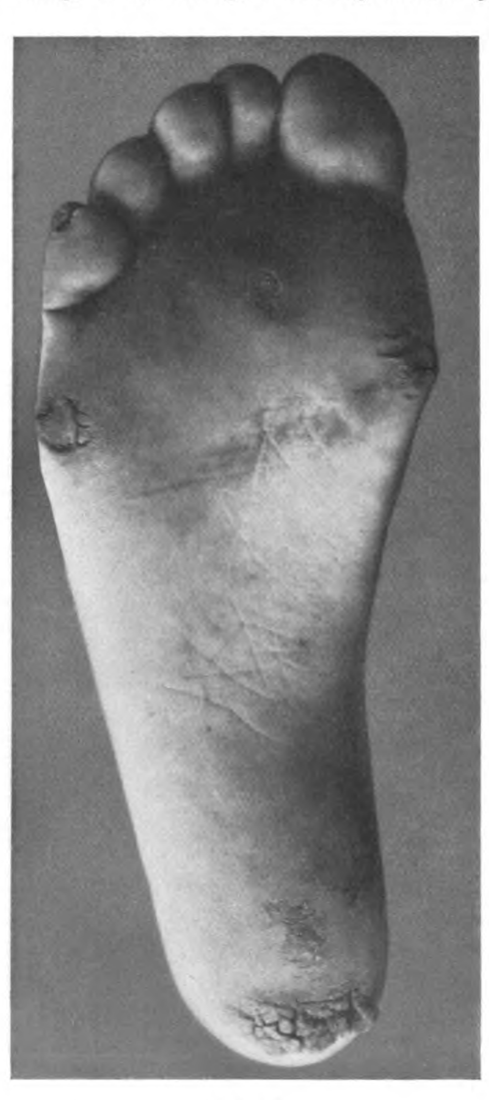


Abb. 2.

Auf den Wangen narbige, follikuläre Depressionen. An den immer feuchten Mundwinkeln leicht erhabene, oberflächlich mazerierte Plaques. Die Lippen zeigen bald normal rote, bald hellere Stellen (Hyperkeratose). Die Zunge hat zahlreiche longitudinale und transversale Falten (Lingua plicata); nur die Spitze ist relativ frei. Auf der rechten Seite bestand anfangs eine unregelmäßig begrenzte, bohnengroße leukoplakieartige Stelle, die später nicht mehr vorhanden war. Auch die Wangenschleimhaut ist in der Nähe der Mundwinkel gefurcht mit bald schwächerer, bald stärkerer leukoplakischer Trübung. Zähne gut. Tonsillen stark vergrößert.

Haare o. B. Linke Pupille nach innen oben verschoben; die Iris ist innen oben viel dunkler braun als sonst.

Die Ausdehnung des follikulären Exanthems ist zu verschiedenen Zeiten sehr verschieden.

Von der Mutter des Patienten heißt es in der alten Krankengeschichte:

10jähriges Mädchen, bei dem Krankheitsherde an den Knieen und Ellbogen, an den Nates, an Mundwinkeln und Lippenrand und vereinzelt auf dem Rücken bestehen. Die Efflorescenzen sind stecknadelkopf- bis kleinerbsengroß, rundlich, follikulär; sie haben einen matt- bis bräunlichroten Farbenton. Sie tragen genau in der Mitte eine bald spitze, bald flache hornartige Masse, nach deren Entfernung eine trichterförmige Einsenkung sichtbar wird, deren Wandung nicht glatt ist, sondern eine warzenartige Fläche darbietet. Am Falz der Fingernägel sind die Efflorescenzen nicht rund, sondern sie sitzen breiter auf, und zwischen den einzelnen Wucherungen bestehen tiefe Furchen. An den Fußsohlen sind die Hornmassen auch länglich geformt und sehr dick und hart. Hebt man eine solche Hornmasse ab, was schmerzhaft ist, so sieht man einen nicht blutenden Grund, der mit unregelmäßig großen papillomartigen Erhebungen bedeckt ist.

Die noch vorhandenen Moulagen der Fußsohle und des Ellbogens zeigen Veränderungen, die mit denen bei dem Sohn vollkommen identisch sind.

Die Nachuntersuchung der jetzt 33jährigen Mutter ergab, daß auch heute noch das Leiden besteht. Allerdings sind die, braunschwarze Hornpfröpfe enthaltenden Follikularkeratosen an den Ellbogen wenig zahlreich und an den Knieen sind zurzeit solche gar nicht vorhanden. Dafür sind die meist halblinsengroßen, hellen Hornknöpfe an den Palmae, die besonders an den Beugefalten der rechten Hand sitzen, reichlicher anzutreffen. Eine typische follikuläre Keratose findet sich dorsal über dem Grundgelenk des rechten Mittelfingers. Die Fingernägel entsprechen denen des Sohnes, sind aber sämtlich verändert: zum Teil seitliche Ablösung aus dem Nagelfalz, Koilonychie-ähnliche Unregelmäßigkeit der Oberfläche, an einigen Fingern leichte Pachonychie, Abblätterung oberflächlicher Hornlamellen, stellenweise warzige und rissige Wucherungen am Nagelfalz. Die Keratosen an den Plantae entsprechen immer noch denen der Moulage und folglich auch denen des Sohnes, die von ihnen ausgehenden Schmerzen sind aber mit der Zeit verschwunden. Pachyonychie besteht an allen Zehen, an einzelnen Zehen sind die Nägel zu dicken graugelben, wachsfarbigen Hornsäulen entartet. An der Unterlippe radiär gestellte Rhagaden, zwischen denen die Lippenhaut hyperkeratotisch ist. Ausgesprochene Lingua plicata: Zunge in ziemlich unregelmäßiger Weise von kurzen, scharfen, tiefen Falten durchsetzt. Auf der Wangenschleimhaut hinter den Mundwinkeln Furchen mit leichter Leukoplakie wie beim Sohn. Augen o. B.

Histologischer Befund: I. Follikuläre Keratose des Höhestadiums vom Ellbogen.

Hornschicht: In dem befallenen Follikel sind schalen- bis kegelförmig ineinandergeschachtelte, vorwiegend parakeratotische Hornmassen aufgetürmt. In der Umgebung lockere Hyperkeratose. Grenzlinie zwischen Hornschicht und Epithel wellig bis zackig. Leichte Hyperkeratose auch in dem Endteil der Pori.

Körnerschicht stellenweise vermindert oder fehlend, stellenweise verdickt, daselbst vergrößerte vakuolisierte Zellen mit sehr verschieden großen, zum Teil sehr großen Granula.

Stachelzellschicht: In der Umgebung des Follikels Akanthose mit verlängerten Reteleisten, unterhalb der parakeratotischen Hornmasse eine gewisse Abflachung des Epithels. Vakuolisierte Zellen auch in der oberen Stachelschicht.

Cutis: stellenweise ziemlich starke, vornehmlich fibroblastische Zellinfiltration besonders in den Papillen, an den Follikeln weiter in die Tiefe reichend. Elastica o. B.

2. Follikuläre Keratose des Anfangsstadiums von der Wade.





Hornschicht: Säulenartig aus dem Follikel hervorragender, zum größten Teil aus parakeratotischen, becherförmig ineinandergeschachtelten Lamellen, zum kleineren Teil aus lockeren Lamellen bestehender Hornkegel, in dem vereinzelt streifenförmige Leukocytenherde angetroffen werden.

Körnerschicht: Unterhalb der hyperkeratotischen Stellen und am Rande des Follikels sind die Keratohyalinzellen vielfach aufgebläht und enthalten unregelmäßige Granula, wie im vorigen Präparat.

Stachelschicht in der Umgebung des befallenen Follikels akanthotisch, unterhalb des Hornbechers stark atrophisch, streckenweise scheinbar völlig fehlend. Vakuolisierte Zellen auch in den oberen Lagen der Stachelzellschicht.

Cutis: Mäßig starke Zellinfiltration ohne Plasmazellen. Elastica o. B.

3. Follikuläre Keratose von der Mutter. (Über 20 Jahre altes, nicht mehr gut erhaltenes Präparat.)

Im Zentrum des Präparates eine sanfte Delle im Epithel mit abgeflachter Stachelzellschicht; es macht den Eindruck, als ob hier eine Keratose abgefallen wäre. Am Rande der Delle Akanthose mit etwas verlängerten Reteleisten. Unterhalb der zu vermutenden Keratose sind die Epithelzellen, besonders in den oberen Schichten der Epidermis, stellenweise vakuolisiert, groß, rundlich und hell. Feinere Strukturen nicht mehr zu erkennen.

Die zur Kontrolle angefertigten Präparate von Follikularkeratosen und Comedonen bei Schmieröldermatitiden zeigen im Vergleich zu den vorigen Präparaten ein deutliches Zurücktreten der Parakeratose und nur geringe entzündliche Erscheinungen.

Der Vergleich unserer Fälle mit den in der Literatur beschriebenen ist, wie gesagt, wegen der vielfach unvollständigen Berichte sehr schwer. Auf jeden Fall aber weisen die Literaturfälle unter sich so große Verschiedenheiten auf, daß mir die Hypothese berechtigt erscheint, es handle sich bei der comedoähnlichen Keratosis follicularis contagiosa Brooke, ebenso wie bei der spinulösen Follikularkeratose auch nur um ein Syndrom, das durch sehr verschiedene Ursachen ausgelöst werden kann. (So wurde schon von Touton bei einem Fall von Darierscher Krankheit und von Jadassohn bei einem Fall von Lichen ruber auf das Vorhandensein comedoartiger horniger Erhebungen hingewiesen.) Die der Brookeschen Publikation offenbar zugrunde liegende und im Namen der Krankheit ausgedrückte Idee, daß es sich um eine spezifische Infektionskrankheit handle, ist überhaupt aufzugeben. Seit der Brookeschen Veröffentlichung ist kein Fall mehr beobachtet worden, bei dem die Annahme einer infektiösen Genese berechtigt gewesen wäre, so daß es zweckmäßig erscheint, das „contagiosa" wegzulassen und nur von einer Keratosis follicularis Brooke zu reden. Dagegen ist es in mehreren Fällen recht wahrscheinlich, daß das Brookesche Krankheitsbild durch äußere Einflüsse anderer Art zustande gekommen ist. Bei dem Fall von Blaschko z. B. scheint es sich um Schädigung der Haut durch Metallstaub zu handeln. Frieboes nimmt an, daß das Krankheitsbild der Keratosis follicularis Brooke auch durch Schmieröle hervorgerufen werden könne, und daß es sich also in einem Teil der hierher gehörigen Fälle einfach um Schmieröldermatitiden



handle, ebenso wie das seiner Ansicht nach bei einem Teil der Fälle von Lichen ruber acuminatus der Fall ist. Oppenheim spricht sogar geradezu von einer Keratitis follicularis, die infolge äußerer Einwirkungen entstehe und dem Lichen ruber acuminatus sehr ähnlich sei. Bei der mehrfach hervorgehobenen klinischen Ähnlichkeit zwischen der Brookeschen Keratosis und dem Lichen ruber acuminatus liegt deshalb die Annahme sehr nahe, daß auch die Keratosis follicularis Brooke in einem Teil ihrer Fälle zur Keratitis follicularis Oppenheims gehöre. So könnte man schon in den Brookeschen Fällen daran denken, daß das eigentümlich gehäufte Auftreten nicht durch eine Infektion, sondern durch die gemeinsame Wirkung irgendeines äußeren Reizes, z. B. einer schlechten Seife, erfolgt sei. Auch andere Fälle dieses Leidens sind so beschrieben, daß sich der Gedanke an die Schmieröldermatitiden aufdrängt (z. B. Gutmann, Sequeira, Samberger). Für alle paßt aber diese Auffassung nicht. Sehr eigentümlich und in mehrfachen Punkten von den anderen Fällen abweichend sind die Beobachtungen von Morrow, Lewandowsky und Neely; in den beiden letzteren handelte es sich allerdings um Angehörige farbiger Rassen.

Aus diesem bunten Krankheitsbilde der Keratosis follicularis Brooke hebt sich nun aber ein Krankheitstypus heraus, der verhältnismäßig wohlcharakterisiert ist. Das ist das Leiden, welchem die Fälle von Jadassohn und Lewandowsky, Bettmann, eventuell die mir nicht im Orginal zugänglichen Fälle von Babiček und Hartzell und ferner meine eigenen angehören.

Jadassohn und Lewandowsky. 15jährige Schwester und 4jähriger Bruder, 7 gesunde Geschwister, Eltern gesund, nicht konsanguin. Offenbar seit frühester Kindheit starke Pachonychie, Plantarkeratosen an den Druckstellen, darunter im Sommer, seltener im Winter, schmerzhafte, pyokokkenhaltige Blasen, die ohne nachweisbare Ursache (Druck, Hitze) entstehen. Hyperidrosis palmarum, plantarum, nasi. Zeitweise eine der Granulosis rubra nasi ähnliche Affektion. Disseminierte follikuläre, stellenweise dunkel gefärbte, comedonenähnliche Keratosen mit geröteter Basis besonders an Ellbogen und Knieen, an Intensität stark wechselnd. Leukokeratosis linguae.

Bettmann (9. u. 10. Kongr.). 8jähriger Knabe, 4 gesunde Geschwister. Frappante Übereinstimmung mit den Fällen von Jadassohn und Lewandowsky. Entsprechende kongenitale Nagelveränderungen. Neigung zu Blasenbildung an verschiedenen Körperstellen. Hyperidrosis. Granulosis rubra nasi. Disseminierte follikuläre Keratosen von wechselnder Intensität. Leukokeratosis linguae.

Bettmann (Mißbildungen), Vater und 3 Söhne, von denen der jüngste 8 Jahre alt ist. Kongenitale Verkümmerungen der Nägel. Disseminierte follikuläre (akneïforme?) Keratosen. Leukoplakien der Mundhöhle.

Babiček (nach Bettmann). Pachyonychie. Symmetrische Keratosen der Palmae und Plantae. Follikuläre Keratosen, Keratosen an Ellbogen und Knieen. Zahndeformitäten.

Hartzell (nach Bettmann). Im Kindesalter entstandene follikuläre Keratosen. Leukoplakien der Mundhöhle.



Die durch diese und meine Fälle repräsentierte Dermatose wurde als eigener Krankheitstyp bisher noch nicht aufgestellt. Ich glaube jedoch, daß sie durch die erwähnten Beobachtungen unter Einschluß meiner eigenen bereits genügend scharf charakterisiert ist, um in ihr einen, von der Keratosis follicularis Brooke wohlunterschiedenen Typus der acneïformen bzw. comedonenähnlichen Keratosis follicularis erblicken zu können.

Von der Keratosis follicularis Brooke unterscheidet sich unser Krankheitsbild vor allem dadurch, daß die Brookesche Keratosis nicht kongenital ist (nur bei Neely begann das Leiden schon im 3. Lebensjahr; bei Lewandowsky ließ sich kongenitale Entstehung weder sicherstellen noch ausschließen, da der Patient keine europäische Sprache verstand), daß sie keine so bestimmte Lieblingslokalisation, besonders an den Ellbogen und Knieen aufweist, daß bei ihr weder Nagelveränderungen noch Keratosen der Palmae, der Plantae und der Mundschleimhaut zu bestehen pflegen (nur bei Neely und Sokoloff sind palmare und plantare Keratosen, nur bei Morrow und Lewandowsky Schleimhautkeratosen beobachtet worden; Brooke betont eigens, daß bei seinem Leiden Schleimhautaffektionen nicht beständen), und daß sie eine leichte therapeutische Beeinflußbarkeit und eine große Neigung zu spontaner Heilung hat, auf die schon durch Brooke ausdrücklich hingewiesen wurde.

Der von uns beschriebene Typus der Keratosis follicularis kann also mit der Keratosis follicularis Brooke nicht identifiziert werden. Es handelt sich bei ihm um ein Leiden, das offenbar kongenital ist, und folglich der Regel nach in den ersten Lebensmonaten oder in den ersten Lebensjahren beginnt. Es besteht in wechselnder Intensität das ganze Leben hindurch fort, scheint höchstens mit zunehmendem Alter sich etwas zu bessern. Die Primärefflorescenz ist ein comedoähnlicher, in den höchsten Stadien kuppelförmiger harter Hornpfropf, der auf einer mattroten oder schmutzigbräunlichen, runden Papel sitzt. Nach Herauskratzen des Hornpfropfes bleibt eine trichterförmige Vertiefung zurück. Die einzelnen Efflorescenzen zeigen alle Stadien der Entwicklung, sind sehr verschieden groß, stehen unregelmäßig verstreut, haben keine Neigung zur Gruppenbildung, jedoch eine Vorliebe für besondere Lokalisationen, in erster Linie für die Ellbogen und Kniee, wie überhaupt für die Extremitäten-Streckseiten, in geringerem Maße für die Nates und die Umgebung des Mundes. Sie können jedoch überall am Körper, wo Follikel vorhanden sind, vorkommen, mit Ausnahme höchstens des behaarten Kopfes. Zwischen den einzelnen Efflorescenzen bestehen keine besonders ausgeprägten Hautveränderungen. Dagegen finden sich gleichzeitig Nagelveränderungen sowie umschriebene Keratosen an Palmae und Plantae und an der

Mundschleimhaut. Die Nagelveränderungen entsprechen in ihren höchsten Graden etwa dem Bilde der Skleronychie Unnas, können aber auch weniger ausgeprägt sein, bestehen jedoch auch dann im wesentlichen in einer Verdickung und Mißfärbung der Nägel, manchmal verbunden mit einer unbedeutenden Brüchigkeit[1]). Die Keratosen an den Hand- und Fußflächen sind circumscript und bevorzugen die Druckstellen; eine deutliche Hyperidrosis palmarum et plantarum braucht nicht vorhanden zu sein, ist aber mehrfach beobachtet. Die Leukoplakien sitzen teils auf der Zunge, teils auf den Wangen und können gleichfalls in ihrer Intensität im Laufe der Zeit stark wechseln. Daneben war in meinen Fällen eine Lingua plicata vorhanden. In mehreren Fällen bestanden außerdem Zeichen einer leichten Ichthyosis mit invertierter Lokalisation; auch diese Symptome können aber zeitweise ganz zurückgehen. In einzelnen Fällen wurden pemphigoide Blasen unter den Plantarschwielen (Jadassohn und Lewandowsky) bzw. „an verschiedenen Körperstellen" (Bettmann) beobachtet. Histologisch besteht eine becherförmige Ausweitung des Follikeltrichters durch schalenartig ineinandergeschachtelte vorwiegend parakeratotische Hornmassen. Die Keratohyalinzellen und die Zellen in den obersten Lagen der Stachelschicht sind zum Teil vakuolisiert. Dyskeratotische Zellen sind nicht vorhanden. In der Umgebung des befallenen Follikels besteht Akanthose und Hyperkeratose, in der Cutis mäßige Zellinfiltration. Die Ätiologie des Leidens ist dunkel. Da es unter 6 Fällen dreimal in familiärer Häufung angetroffen wurde, dabei zweimal durch 2 Generationen, und da von Blutsverwandtschaft der Eltern in keinem Falle etwas bekannt geworden ist, muß man daran denken, daß es sich um eine polyide Erbkrankheit handeln kann.

Literatur.

A. Fälle des von uns aufgestellten Typus der Keratosis follicularis.

Babiček, zit. nach Bettmann. — Bettmann, Diskussionsbemerkung. 9. Kongr. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 1906. S. 334. — Bettmann, Fall von Pachyonychia congenita. (Dem.) 10. Kongr. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 1908, S. 378. — Bettmann, Mißbildungen der Haut, in: Schwalbes Morphologie der Mißbildungen. Jena 1909, S. 735. — Hartzell, zit. nach Bettmann. — Jadassohn und Lewandowsky, Pachyonychia congenita. Keratosis disseminata circumscripta (follicularis). Tylomata. Leukokeratosis linguae. Ikonographia Dermatol. Wien-Berlin. 1906, Tab. 6. — Lewandowsky, Keratosis follicularis disseminata, Pachonychia congenita, Leukokeratosis linguae bei zwei Geschwistern. Tuberculosis fungosa, verrucosa, lymphangiectatica. 9. Kongr. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 1906, S. 333.

[1]) Ähnliche kongenitale Nagelveränderungen wurden von Strandberg beschrieben.



B. Sonstige zitierte Literatur.

Blaschko, Keratosis follicularis. (Dem.) Arh. f. Dermatol. u. Syphilis **23**, 845. 1891. — Brooke, Keratosis follicularis contagiosa. Internat. Atlas seltener Hautkrankh. H. 7. XXII. 1892. — Frieboes, Grundriß der Histopathologie der Hautkrankheiten. Leipzig. 1920, S. 121. — Gassmann, Keratosen. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **10**, I, 1. 1906. — Guth, Über lichenoide (kleinpapulöse, spinulöse) Trichophytie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**, 856. 1914. — Gutmann, Ein Beitrag zur Kenntnis ungewöhnlicher Keratosisformen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **80**, 193. 1906. — Halberstädter, Eigenartige Form von Keratosis follicularis (Lichen pilaris spinulosus?). (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **67**, 133. 1903. — v. Hebra, Hyperkeratosis striata et follicularis. Internat. Atlas seltener Hautkrankh. H. 5. XIV. 1891. — Jadassohn, Beiträge zur Kenntnis des Lichen, nebst einigen Bemerkungen zur Arsentherapie. Festschrift f. Kaposi, S. 877. 1900. — Laméris, vgl. Siemens. — Lesser, Ziemssens Handb. d. Hautkrankh. **1**, 478. Leipzig. 1883. — Lesser, Ichthyosis follicularis. (Dem.) Dermatol. Wochenschr. **4**, 303. 1885. — Lewandowsky, Über Lichen spinulosus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **73**, 343. 1905. — Lewandowsky, Zur Kenntnis der Keratoris follicularis Morrow-Brooke. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **101**, 5. 1910. — Morrow, Keratosis follicularis associated with fissuring of the tongue and leukoplakia buccalis. Journ. of cut. dis. **4**, 257. 1886. — Neely, Keratosis follicularis, associated with an exaggerated tylosis of soles and palms. Journ. of cut. dis. **6**, 128. 1888. — Neißer, Über einen Fall von Keratosis follicularis punctata et striata. (Dem.) 4. Kongr. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 1894, S. 421. — Oppenheim, Keratitis follicularis. (Dem.) Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 260. — Saalfeld, Keratosis follicularis universalis. (Dem.) Dermatol. Zeitschr. **7**, 104. 1900. — Samberger, Zur Pathologie der Hyperkeratosen. I. Keratosis follicularis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **76**, 241. 1905. — Sequeira, Zwei Fälle von follikulärer Keratose (Lichen pilaris, Lichen spinulosus). (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**, 768. 1920. — Siemens, Über rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung bei Hautkrankheiten. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**, 69. 1921. — Sobolotsky, Keratosis follicularis. (Dem.) Dermatol. Wochenschr. **28**, 32. 1899. — Sokoloff, Keratosis follicularis. (Dem.) Dermatol. Wochenschr. **33**, 593. 1901. — Strandberg, Beitrag zur Kenntnis seltener Nagelkrankheiten. Dermatol. Zeitschr. **22**, 278. 1915. — Touton, Ätiologie und Pathologie der Acne. 6. Kongr. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 1899, S. 7. — Touton, Diskussionsbemerkung. 6. Kongr. d. Dtsch. Dermatol. Ges. 1899, S. 407. — Unna, Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin. 1894, S. 1068. — Wolff, Circumscripte Hyperkeratose kongenitalen Ursprungs. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **117**, 889. 1914.



Über Kalkablagerungen der Haut.

Von

Dr. **Raphael Ed. Liesegang.**

(Aus dem Institut für die physikalischen Grundlagen der Medizin, Universität Frankfurt a. M.)

(Eingegangen am 24. September 1921.)

Das von Doessekker (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **129**, **260**) zusammengetragene reiche Material läßt sich in ziemlich einheitlicher Weise chemisch beleuchten:

Man hat allmählich eingesehen, daß die Rachitis nicht auf einen bloßen Kalkmangel des Organismus zurückgeführt werden kann. Zwar tritt Knochenbrüchigkeit zuweilen beim Rinde auf, das auf einer kalkarmen Wiese steht, und hier kann durch Kalkgeben Hilfe geschaffen werden. Aber bei Rachitikern ist von verschiedenen Forschern ein höherer Gehalt an löslichen Kalksalzen in dem Gewebe festgestellt worden, als bei Normalen.

So ist es umgekehrt auch nicht wahrscheinlich, daß man die von Doessekker zitierten metastatischen Kalkablagerungen einfach dadurch erklären kann, daß bei knochensubstanzzerstörenden Krankheitsprozessen (Knochencarcinomen, Osteoporose, Osteomalacie) „eine Lösung der vorher fixierten Kalksalze und dadurch eine Überschwemmung der Gewebssäfte mit denselben eintritt“.

Kalksalze sind fast immer im Organismus reichlich vorhanden. Andererseits führen Kalkgaben, wie sie in den letzten Jahren infolge der Reklame einer großen Anzahl von pharmazeutischen Fabriken Mode geworden sind, an sich nie zu einer erhöhten Ablagerung von unlöslichen Kalkverbindungen im Organismus: weder zur Heilung von Knochen- oder Zahnerkrankungen, noch zu pathologischen Verkalkungen.

Die Frage, weshalb sich unlösliche Kalkverbindungen unter physiologischen Bindungen in den Knochen, unter pathologischen in den Epitheliomen der Haut usw. ablagern, könnte der Chemiker umdrehen: Weshalb verkalkt nicht fast der ganze Organismus? — Denn die Bedingungen dazu könnten bei der Gegenwart von Alkaliphosphaten und Kalksalzen als vorhanden vermutet werden.



Die Antwort auf diese zweite Frage ist: Von den lebenden Zellen wird ständig Kohlensäure produziert. Diese wirkt als Lösemittel auf Calciumphosphat und Calciumcarbonat. Deshalb bleibt eine Zelle mit normaler Kohlensäureproduktion kalkfrei. Sobald diese Produktion nachläßt oder aufhört, kann die Zelle verkalken. Gierke betont mit Recht, daß im Gegensatz zu den pathologischen Verkalkungsprozessen, die meist zu intracellulärer Kalkablagerung führen, selbst die den Kalkstoffwechsel besorgende Zelle bei den echten physiologischen Verkalkungsvorgängen keine Kalksalze in sich niederschlägt. Dieser Kalk ist vielmehr in der Intercellularsubstanz enthalten. Zwar führt Doessekker eine Angabe von Hofmeister an, „wonach auch gut lebensfähiges Gewebe zum mindesten eine temporäre Verkalkung ohne allzu weitgehende Schädigung verträgt". Es kann aber als wahrscheinlich angesehen werden, daß hierbei die Zellen selbst ohne Einlagerung von wasserunlöslichem Kalksalz blieben.

Die Armut der Knochengrundsubstanz an Zellen macht es verständlich, weshalb wir hier den Kalk unter physiologischen Bedingungen niedergeschlagen sehen. Nachlassen der Zellfunktion kann in fast allen Geweben zur pathologischen Petrifikation führen. Die mangelhafte Ernährung eines Gewebes, welche Borst als eine der Ursachen anführt, kann auf dem Umweg über die Herabsetzung der Kohlensäureproduktion wirksam werden.

Doessekker läßt bei der Besprechung der Beziehungen der kalkhaltigen Gewebe zum Eisen die Frage offen, ob es sich bezüglich der „Eisenimbibition" um etwas Primäres oder Sekundäres handele. Bei chemischer Betrachtung ist beides möglich: Bei schwach alkalischer Reaktion eines Gewebes wird nicht allein Kalk, sondern auch Eisen primär gefällt. Einmal gebildetes Tricalciumphosphat oder Calciumcarbonat vermag aber auch Eisen zu fällen. Auch hier sollte die Frage nicht lauten, weshalb wir häufig etwas Eisen beim Kalk finden, sondern umgekehrt: Weshalb findet sich nicht viel mehr Eisen dort?



Schwer diagnostizierbare Hauttrichophytie.

Von
Prof. **Gravagna.**

(Dispensario celtico governativo di Catania. [Leiter: Professor Gravagna].)

(Eingegangen am 28. September 1921.)

So leicht die Diagnose der Hauttrichophytie durch ihre objektiven klinischen Charaktere besonders in ihrem Beginn sein kann, so können doch manchmal in einem fortgeschritteneren Stadium der Dermatose verschiedene dazutretende Ursachen (verschiedene Komplikationen, ungeeignete Behandlung, wiederholte Reizungen durch die kratzenden Nägel, sekundäre Infektionen usw.) den diagnostischen Entscheid schwieriger gestalten, weil derartige Komplikationen, dadurch daß sie das wahre Bild der Trichophytoninfektion verändern und verwischen, Verwechslungen mit anderen Krankheitsbildern veranlassen können. In diesen Ausnahmefällen können die sorgfältigsten Laboratoriumsuntersuchungen allein jede diagnostische Schwierigkeit mit überwinden helfen, besonders die Methoden, welche in unzweifelhafter Weise die parasitäre Natur oder wenigstens die Feststellung einer Infektion der Haut ergeben. Die klinische Beobachtung, an welche ich meine Studien anschließen konnte, gestattete es gerade durch mikroskopische und kulturelle Untersuchungen, die parasitäre Natur einer Dermatose sicherzustellen, deren Diagnose gewöhnlich zu den einfachsten gehört.

B. Pietro, 44 Jahre alt, Pferde- und Hundehändler aus Catania. Er leugnet es, eine venerisch-syphilitische Infektion erlitten zu haben. Keine frühere Hauterkrankung ist der bestehenden, die ihn seit 3 Monaten quält, vorausgegangen. Die Erkrankung begann mit einem starken Juckreiz an der Hinterseite des Halses und unter dem Bilde einer kleinen Erhebung der Haut; der Patient war gezwungen, um das Juckgefühl ein wenig zu lindern, sich beharrlich zu kratzen und oft bis Blut kam; auf diese Weise konnte er sich ein wenig Erleichterung verschaffen. Die erkrankte Stelle breitete sich immer mehr und mehr aus, trotz der verschiedensten Medikamente, insbesondere solcher mit Schwefel und Mineralwasser; im Gegenteil, unter dem Einflusse der Behandlung wurde die Haut des Halses immer mehr gereizt, sie juckte immer mehr, sie verdickte sich immer mehr, sie entzündete sich immer mehr, um schließlich das jetzige Aussehen anzunehmen.



Während der Patient daran dachte, sich von der Dermatose zu befreien, 15 Tage nach ihrem Auftreten am Halse, bemerkte er auf der inneren palmaren Seite der linken Faust eine papulöse Erhebung der Haut von der Größe eines Soldo; diese Papel juckte stark, hatte eine rötliche Farbe, war etwa rundlich; bald zeigten sich auf ihrer Oberfläche kleine, wenig anhaftende Schuppen. Auch gegen diese neue Hauterscheinung wurden die obenerwähnten Medikamente ohne jeden heilenden Einfluß gebraucht; im Gegenteil, der Juckreiz nahm zu, die Verdickung wurde ausgesprochener und die befallene Gegend nahm eine härtere Konsistenz an. Unter diesen peinlichen Umständen traut der Patient — enttäuscht, seine Heilung so verzögert zu sehen — sich unserer Behandlung an, in der Hoffnung, eine Befreiung von seinem Leiden zu erzielen.

Wir haben folgende Aufzeichnungen: Der Kranke weist einen kräftigen Knochenbau auf; er hat starke, gut entwickelte Muskeln und reichliches Fettpolster. Die Haut des Gesichtes hat rötliche Farbe; die Haare sind reichlich, graugesprenkelt, gesund; die Stirne ist hoch; die Augen zeigen keine Spuren durchgemachter und bestehender Erkrankungen; die Augäpfel treten ein wenig aus den Augenhöhlen hervor.

Untersuchung der Mund- und Pharynxhöhle: Ohne Besonderheiten. Tonsillen, Gaumenbögen, Zäpfchen von normaler Farbe, ohne Anzeichen irgendeiner krankhaften Veränderung. Zunge und Zahnfleisch gesund; Zähne in Ordnung. An der Nasenschleimhaut nichts Bemerkenswertes.

Nach Entblößung des Patienten ist folgendes festzustellen: An der Vorderseite des Rumpfes weder abnorme Pigmentationen, noch alte oder neue Narben; die Haut weist normale Farbe auf, ist gut ernährt, nicht in Falten aufhebbar, warm, mit reichlich entwickeltem Fettgewebe. Die Gelenke sind alle gesund; die Lymphdrüsen sind an ihren Sitzen nicht abzutasten. Die Geschlechtsorgane sind gut entwickelt und gesund. Auf der Hinterseite lenkt die Gegend des Halses die Aufmerksamkeit auf sich, wo krankhafte Hautveränderungen fast die ganze Gegend bedecken und eingehender beschrieben zu werden verdienen. Identische Veränderungen bestehen auf der inneren Palmarseite der linken Hand.

Hinterseite des Halses: Diese Gegend ist fast in ihrer ganzen Ausdehnung eingenommen von einem großen geröteten Krankheitsherde, welcher sich dem Kragen entlang fast über 6 cm unterhalb des Haaransatzes erstreckt, und welcher in symmetrischer Weise von zwei geraden Linien begrenzt wird, welche von den beiden Insertionen des Unterkiefermuskels ausgehen. Es scheint, als ob dieser große Fleck das Ergebnis der Konfluenz vieler kleinerer Flecke wäre, obgleich es nicht

möglich ist, die Stellen der Konfluenz festzustellen, weil es nicht leicht ist, in irgendeinem Punkte die Grenzen der mutmaßlichen kleineren Plaques zu bestimmen, welche miteinander konfluieren konnten. In der Tat zeigt dieser große Herd nicht das Aussehen mehr oder weniger runder Figuren, keine mehr oder weniger einander berührenden oder miteinander verschmolzenen Kreise, keine girlandenförmigen polycyclischen Umrisse. In seinem Inneren zeigt dieser große Herd, der rechtwinklig angelegt und stark gerötet ist, und zwar besonders in seinen zentralen Partien, eine ausgesprochene Verdickung der Gewebe, eine stark infiltrierte, teilweise mit Einrissen versehene, an anderen Punkten mit kleinen Bläschen-Pusteln besetzte Haut. An anderen Stellen, genauer gesagt an den Randpartien des großen Herdes, finden sich kleine, wenig adhärente Schuppen von schmutzigweißer Farbe und hier und da auf dem verdickten und infiltrierten Gewebe bräunlich gefärbte kleine Krusten. Die Ränder des großen Herdes sind nicht gut abgegrenzt und von dem benachbarten Gewebe scharf zu trennen; sie gehen allmählich in dasselbe über. Sie sind von bräunlicher Farbe, teilweise mit kleinen Bläschen-Pusteln bedeckt; teilweise sitzen auf ihm leicht ablösbare Krusten.

Subjektiv empfindet der Patient das Gefühl einer Umschnürung des Halses und ein lästiges, juckendes Gefühl des Gewürgtwerdens, wie sich auch leicht aus den deutlichen Spuren ersehen läßt, die die Nägel bei der rücksichtslosen Mißhandlung dieser Hauterscheinungen hinterlassen haben.

Einen ganz gleichen, geröteten, verdickten, harten, runzligen infiltrierten Herd beobachtet man an der inneren Dorsalgegend der linken Faust. Er hat die Größe eines Skudos; es handelt sich um einen großen Plaque von rundlicher Form, den an einigen zentralen Punkten kleine Bläschen-Pusteln krönen und an dessen Randpartien kleine, wenig adhärente Schuppen von schmutzigweißer Farbe sitzen. Die Ränder sind erhaben, hart, bräunlich, blutend durch das wiederholte Kratzen, an einigen Punkten von Blutgerinsel von schwärzlicher Farbe bedeckt. Die umliegenden Gewebe weisen normale Farbe auf.

Untersuchung des Urins: Spezifisches Gewicht 1022. Reaktion schwach sauer. Nicht bestimmbare Mengen von Zucker. Die mikroskopische Untersuchung ergibt einige Krystalle von oxalsaurem Kalk, einige Zylindroide, epitheliale abgeschilferte Zellen, welche offenbar aus den ersten Harnwegen stammen, keine aus den Nieren stammende Elemente.

Blutuntersuchung: Wassermannreaktion absolut negativ.

Die Hauterkrankung, über die wir oben berichtet haben, läßt in der Tat die klinischen Charaktere missen, welche es gestatten, auf direktem Wege mehr oder weniger leicht eine Dermatose von einer



anderen zu trennen. Sie zeigt in ihrem Aussehen weder die Verteilung noch die eigene klinische Objektivität einer bekannten typischen Hauterkrankung, vielleicht auch deshalb, weil die traumatische Wirkung des wiederholten Kratzens, die ungeeignete Behandlung, eine sekundäre Infektion sie so verändert und die Einfachheit der Charaktere der beginnenden Hauterkrankung so umgewandelt haben, so daß diese nach einem längeren Zeitabschnitt einen Anblick darbietet, der einer wohlbegründeten Hauterkrankung nicht entspricht. Indem wir daran dachten, daß die Hauterkrankung unseres Patienten wegen ihres stark pruriginösen Einschlags parasitär sein müßte, fühlten wir uns im ersten Moment veranlaßt, an die Möglichkeit verschiedener anderer Hauterkrankungen zu denken und uns zu überlegen, ob sie mit der vorliegenden Erkrankung gemeinsame Züge aufwiesen. So dachten wir an ein seborrhoisches Ekzem, an einen Lupus erythematosus, an ein Eczema numulare, an eine syphilitische Erkrankung, an eine Folliculitis agminata usw.; aber die Symptomatologie, der Verlauf und die verschiedenen phänomologischen Kriterien aller dieser in Betracht kommenden und doch von der oben beschriebenen Hautaffektion so verschiedenen Krankheiten ließen uns unbefriedigt, so daß wir schließlich zu dem Schlusse kamen, daß eine der genannten Erkrankungen für unseren Fall nicht in Betracht käme.

Einzig und allein die Folliculitis agminata konnte wegen der Identität der Krankheitserscheinungen, wegen der Ausdehnung der Erkrankung, der Infiltration, der Härte der Gewebe, der lebhaften Entzündung, der Anwesenheit kleiner Bläschen und Pusteln, der Verdickung und Erhebung der Randpartien nicht leicht von der oben beschriebenen Dermatose getrennt werden; der heftige Juckreiz der Hauterkrankung unseres Patienten ließ uns aber uns mit der Diagnose Folliculitis agminata nicht zufriedengeben und veranlaßte uns zu weiteren Untersuchungen.

Zur Behebung der Zweifel über die Diagnose der fraglichen Hauterkrankung erschienen uns mikroskopische und kulturelle Untersuchungen notwendig, und diese ergaben uns folgende Resultate.

Mikroskopische Untersuchungen: Es wurden mit einem scharfen und sterilisierten Messer Abkratzungen von dem Herd von der Hinterseite des Halses und von dem der linken Hand ohne weitere Desinfektion dieser Teile vorgenommen und das abgekratzte Material in drei sorgfältig sterilisierte Uhrgläser gebracht. Von diesem Material wurde ein Teil in Uhrgläser mit 40 proz. Kalilauge zur sofortigen Untersuchung gebracht; ein anderer Teil wurde zu kulturellen Untersuchungen verwendet. Einige Präparate wurden ungefärbt, andere nach Färbung mit Eosin untersucht. Die mikroskopische Untersuchung verschiedener Präparate von dem Material beider Herde ergab iden-



tische Resultate: es fanden sich in ihnen große, charakteristische, nicht sehr zahlreiche, abgerundete Sporen, einige linear angeordnet, andere in kleinen stets rundlichen Häufchen, vereinigt; außerdem ließen sich leicht fadenförmige, wenig verzweigte, voneinander getrennte Mycelien feststellen.

Kulturelle Untersuchungen: Das gewonnene in sterilisierten, Uhrgläsern aufbewahrte Material wurde einen Tag nach der Entnahme in Röhrchen mit Glukose und Maltoseagar nach den Vorschriften Sabourauds gebracht. Wir erhielten die typischen Kulturen des Trichophyton violaceum. Sie waren schon in den ersten Tagen erkennbar an ihrer Entwicklung; die Bestätigung erfolgte durch die vollkommen entwickelte Kultur des pathogenen Pilzes. Die Entwicklung dieses Parasiten war langsam; die Kolonien zeigten eine deutlich violette Farbe und eine glänzende und gefurchte Oberfläche mit einer deutlich sichtbaren zentralen Erhebung. Nach und nach, während die Kolonien älter wurden, wurden sie deutlicher, üppiger, feuchter, niedriger, während die violette Farbe schwächer wurde, um schließlich zu verschwinden.

Die mikroskopischen Untersuchungen also und die kulturellen Prüfungen entschleierten die parasitäre Natur einer Dermatose, welche — klinisch — nicht die diagnostischen Eigenheiten darbot, um sicher festgestellt zu werden.

Es ist also nicht wunderbar, daß wir bei der eigenartigen und anormalen objektiven Natur der von uns untersuchten Hauterkrankung, bei den differentialdiagnostischen Schwierigkeiten zuerst verschiedene Dermatosen in Betracht zogen, die einige klinische Verwandtschaftszüge zu der uns vorliegenden Erkrankung aufwiesen. Wir waren aber von der Annahme dieser unserer Dermatose mehr oder weniger nahestehenden Erkrankungen für unseren Fall nicht befriedigt; keine von diesen ließ uns zu einer Sicherheit in der Diagnose kommen; um die Zweifel zu beheben, griffen wir zu den mikroskopischen Untersuchungen und zum Kulturverfahren, um aus diesen eine unzweifelhafte Antwort zu erhalten. Und die Antwort, die wir erhielten, war eine klare: Die mikroskopischen Untersuchungen haben unserer Erkrankung das Siegel einer Trichophytie der Haut aufgedrückt.

Diese notwendigen Untersuchungen haben nicht allein die parasitäre Natur der Dermatose unseres Patienten durch die Feststellung des pathogenen Pilzes festgestellt: sie haben auch die Spezies des Trichophytons feststellen lassen, welcher die Ursache der Dermatose war, nämlich die des Trichophyton violaceum.



Über die Differentialdiagnose der mechanisch bedingten Blasenausschläge,

mit Beiträgen zur Kasuistik der sog. Epidermolysis bullosa (Bullosis mechanica symptomatica und Bullosis spontanea congenita) und der hereditären Dermatitis herpetiformis.

Von

Hermann Werner Siemens.

(Aus der dermatologischen Klinik der Universität Breslau [Vorstand: Geheimrat Jadassohn].)

Mit 3 Textabbildungen

(*Eingegangen am 29. September 1921.*)

Erfahrungen, welche wir an ein paar eigenen Fällen machen konnten, zeigten uns recht eindringlich die Schwierigkeiten, die sich nicht selten bei dem Versuch ergeben, die sog. Epidermolysis bullosa, besonders ihre dystrophische Form, von den Atrophien, den Keratosen und dem Pemphigus abzugrenzen. Auch in der Epidermolysisliteratur werden diese Schwierigkeiten immer wieder betont. Noch nirgends aber wurde versucht, genau festzustellen, worin die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten liegen, eine scharfe Formulierung der Fragen zu geben, von deren Beantwortung sie abhängen, und damit die Möglichkeit einer besseren Abgrenzung der mechanisch bedingten Blasenausschläge untereinander und gegenüber verwandten Dermatosen anzubahnen.

Unter der Bezeichnung Epidermolysis bullosa werden „recht verschiedene Krankheitsbilder", die „das hereditäre Moment und die Neigung zur Blasenbildung auf geringfügige mechanische Reize hin" (Ehrmann und Fick) miteinander gemeinsam haben, zu einer klinischen Einheit zusammengefaßt. Die „richtige pathogenetische und symptomatische Benennung" (Brocq) für diese Gruppe gibt deshalb der von Blumer geprägte Ausdruck „hereditäre Neigung zu traumatischer Blasenbildung"; das veranlaßte mich dazu, das in Rede stehende Leiden in einer früheren Arbeit Bullosis mechanica (mechanisch bedingter Blasenausschlag) zu nennen, nachdem ich hatte darlegen können, daß der Ausdruck Epidermolysis wahrscheinlich anatomisch-histologisch falsch ist. Soweit nämlich die bis jetzt vorliegenden, wenig zahlreichen Beobachtungen uns zu einem Urteil über die Histologie der

Bullosis mechanica berechtigen, führen sie uns zu der Anschauung, daß die Blasenbildung bei der dystrophischen Form durchschnittlich in einer tieferen Hautschicht stattfindet als bei der einfachen Form, und daß bei der letzteren oft gar keine Epidermolysis, sondern nur eine Akantholysis oder Keratolysis vorliegt. Das als Bullosis mechanica zu bezeichnende Krankheitsbild enthält aber auch ätiologisch differente Krankheitsprozesse, wie ich gleichfalls schon früher ausführte. Dennoch ist die Aufstellung und Fixierung dieses Krankheitsbildes genau so wenig überflüssig, wie etwa diejenige des Herpes zoster, der ja auch aus sehr verschiedenen Ursachen heraus entstehen kann.

Die Bullosis mechanica beweist also trotz aller klinischen, histologischen und ätiologischen Verschiedenheiten im einzelnen ihre Eigenart in erster Linie durch Blasenbildungen, welche durch leichte mechanische Reize bedingt sind. Dazu kommt als zweites diagnostisches Zeichen die Heredität; daher die Namen Dermatose bulleuse „héréditaire et traumatique" (Hallopeau) oder Pemphigus „hereditarius et traumaticus" (Coffin). Es kommt aber nicht so sehr auf die Heredität an, die ja oft weder zu beweisen noch auch auszuschließen ist (z. B. bei rezessiver oder polyider Vererbung), als auf den kongenitalen Charakter, d. h. darauf, daß das Leiden bei der Geburt „manifest oder in der Anlage vorhanden" (Martius) ist, wobei die Frage, ob das Leiden in jedem Falle idiotypisch bedingt ist, zunächst noch offen bleiben kann. Brocq verlangt deshalb zur Diagnose des Leidens nicht den Nachweis der „Heredität", sondern nur den des kongenitalen Auftretens. Als drittes, zur Diagnose wichtiges Moment fügt sodann Brocq noch eine Eigenheit hinzu, die in den meisten anderen Lehrbüchern übergangen wird, uns aber doch besonders wichtig erscheint: die im übrigen gute Gesundheit der Patienten, also die quoad vitam günstige Prognose.

Von den Krankheitsbildern, die sich auf diese Weise abgrenzen lassen, gibt es zwei typische klinische Formen, die zum Teil auch histologisch und ätiologisch charakterisiert sind: die zuerst von Goldscheider (1882) beschriebene Bullosis mechanica simplex und die zuerst in den Arbeiten von T. Fox (1879) und Herzfeld (1893) als eigenes klinisches Syndrom erkennbare Bullosis mechanica dystrophica.

Neben diesen typischen Formen von Bullosis mechanica gibt es atypische, die aber trotzdem die oben geforderten diagnostischen Kennzeichen (1. mechanisch bedingte Blasen, 2. kongenitale Genese, 3. quoad vitam günstige Prognose) aufweisen. Die Atypien bestehen in diesen Fällen im wesentlichen in Besonderheiten der Lokalisation; hierhin gehört ein Fall Bettmanns, der eine Kombination der beiden typischen Formen darstellt (an den oberen Extremitäten dystrophische, an den unteren einfache Form).



Nun sind aber auch Fälle berichtet worden, die Atypien in einer viel grundsätzlicheren Weise darbieten, da bei ihnen eins der genannten diagnostischen Grundkriterien vermißt wird. Unbekannt ist das für das dritte Kriterium, die quoad vitam günstige Prognose. Das zweite Kriterium (kongenitales Auftreten) wird aber durchaus nicht von allen Fällen erfüllt. Schon Blumer äußerte, daß das Leiden, selbst da, wo es unzweifelhaft auf eine angeborene Anlage zurückzuführen ist, lange Zeit latent bleiben kann, was leicht den Glauben erwecke, die Krankheit sei während des Lebens entstanden. Brocq kam darum zu dem Schluß, es sei vielleicht nötig, eine Unterabteilung zu machen, und er wollte infolgedessen die Fälle trennen in solche, die seit der Geburt bestehen, und solche, die später auftreten. Die Trennung wird gelegentlich schwer sein, denn die Bullosis mechanica ist nur selten wirklich angeboren und kann anscheinend in jedem Alter auftreten. Trotzdem wird man auf die Unterabteilung, die Brocq fordert, nicht völlig verzichten können, da die Gegensätzlichkeit zwischen der gewöhnlichen Epidermolysis und ihren wirklichen Spätformen klinisch zu stark in die Erscheinung tritt. Dementsprechend haben Wise und Lautmann der „acquirierten Form" der Bullosis mechanica eine eigene Publikation gewidmet. Die Bezeichnung als „acquirierte Form" ist dabei allerdings irreführend, denn das „Erworbene" bildet unserem medizinischen Sprachgebrauch nach vielfach einen Gegensatz zu dem in der Anlage vorhandenen, und unter den tardiven Formen der Epidermolysis gibt es unzweifelhaft Fälle, die ätiologisch mit den kongenitalen vollkommen übereinstimmen. So berichtet Török, bei dessen Fällen es sich um eine absolut sichere dominant erbliche Bullosis mechanica simplex handelt, daß bei zwei mit der pathologischen Erbanlage behafteten Weibern der von ihm beobachteten Familie das Leiden erst im 21. bzw. 17. Lebensjahre manifest wurde. Ich würde deshalb, wenn man diese Form der Epidermolysis auch terminologisch hervorheben möchte, die Bezeichnung Bullosis mechanica tarda vorziehen, da sie nicht das Fehlen einer angebornen Anlage präjudiziert, sondern im Gegenteil das (sichere oder wahrscheinliche) Vorhandensein einer solchen nahelegt. Denn wenn man schon den spät auftretenden Formen eine Sonderstellung zuweisen will, muß man vor allem vermeiden, sie mit denjenigen Fällen zusammenzuwerfen, die einer ganz bestimmten äußeren Ursache zu verdanken sind (wenn auch in einzelnen Fällen möglicherweise auf Grund einer erblichen Idiosynkrasie), die also in Wirklichkeit als „acquiriert" bezeichnet werden könnten.

Das sind die Fälle, die ich, um ihre klare begriffliche Abtrennung zu erleichtern, als Bullosis mechanica neurotica (oder neurotico-traumatica) und als Bullosis mechanica toxica bezeichnen möchte. Was die erstere anlangt, so ist ihre Existenz allerdings noch nicht völlig

gesichert. Immerhin hat Buschke im Anschluß an eine Epidermolysisdemonstration mitgeteilt, daß er einen Soldaten gekannt habe, der nach einer Kontusion am Unterschenkel dauernd Blasen bekam; und Silbley kennt einen Fall, bei dem ein Leiden, das er für Epidermolysis hält, auf ein Trauma hin entstand. Beide Autoren haben es allerdings anscheinend unterlassen, sich des Näheren darüber zu äußern, ob die von ihnen beobachteten Blasen auch sicher mechanisch bedingter Natur waren. Das ist aber gerade der diagnostisch wichtigste Punkt. Denn waren sie das nicht, dann müssen wir diese Fälle einfach jenem bekannten Krankheitsbilde des Pemphigus neurotico-traumaticus zuzählen, bei dem im Anschluß an organische Nervenleiden (besonders Syringomyelie und periphere Neuritis) oder ausgehend von einer Narbe ein pemphigusartiges lokalisiertes Exanthem entsteht, das zu der Bullosis mechanica gar keine Beziehungen hat, da seine Einzeleffloreszenzen ohne die Mitwirkung mechanischer Momente zustande kommen.

Fast ebenso unsicher sind vorläufig noch unsere Kenntnisse über die durch medikamentöse, toxische und autotoxische Wirkung bedingten Epidermolysen. Stühmer hat einen jungen Mann beobachtet, der 8 Tage nach einer Jodoform-Wundbehandlung auf mechanische Reize hin („schon festes Zufassen mit der Hand") auf unverändertem Grund Blasen bekam, die mit langdauernder Pigmentierung und Atrophie abheilten. Nach $^1/_2$ Jahr soll Heilung eingetreten sein. Wir beobachteten, wie ich schon in einer früheren Arbeit erwähnte, eine ganz ähnliche Neigung zu traumatischer Blasenbildung an den unteren Extremitäten eines Patienten, bei dem dieser Zustand wahrscheinlich die Folge einer Arsenintoxikation war. Bloch teilt kurz mit, daß er eine typische Epidermolyse bei einem Patienten auftreten sah, als dieser durch eine Hodgkinsche Krankheit herunterkam (Arsenmedikation?). Vielleicht hat hierzu auch der „Decubitus bullosus" Beziehungen, den Hebra unter Verbänden, Korsetts usw. bei Typhuskranken beobachtete. Auch bei Sepsis und moribunden Cholerakranken (Rosenthal) kommt eine so große Widerstandslosigkeit der Haut gegen mechanische Insulte vor, daß sie bei festem Zufassen, wenn auch meist ohne daß es zu Blasenbildung kommt, in Fetzen abrutscht.

Alle bis hierher kurz umrissenen Formen von Bullosis mechanica hatten das Gemeinsame, daß bei ihnen die mechanisch bedingten Blaseneruptionen mit oder ohne Folgeerscheinungen die einzige Äußerung der Hautkrankheit darstellten. Gelegentlich aber sind mechanisch bedingte Blasenausschläge mit anderen Dermatosen kombiniert, und zwar kommen hier in erster Linie in Betracht: andere bullöse Exantheme, Atrophien und Keratosen. Die Bullosis mechanica ist in solchen Fällen also nur eine Teilerscheinung, ein Symptom eines komplizierter zusammengesetzten Krankheitsbildes.



Diese Bullosis mechanica symptomatica scheint bei den verschiedensten bullösen Exanthemen vorzukommen. Von den Jod- und Bromausschlägen ist mir allerdings nichts dergleichen bekannt; vom Erythema exsudativum multiforme aber berichtet Fordyce, daß er einen Fall gesehen habe, in dem diese Dermatose zusammen mit Purpura im Anschluß an eine Handwurzelentzündung auftrat und mit Bildung von Blasen einherging, die zum Teil allerdings spontan, zum anderen Teil aber als Folge von Traumatismen entstanden. Von Variola beobachtete Tièche einen Fall, in dem das Exanthem überall dort stärker hervortrat, wo ein Druck bestanden hatte, z. B. am Rücken. Ich untersuchte einen typischen Fall von Hydroa vacciniforme, in dem es mit der von mir angegebenen Methode gelang, Blasen in weniger als $^1/_4$ der beim Normalen erforderlichen Mindestzeit mechanisch zu provozieren (10, 8, 7, 10 Kratzstriche). Auch von der Dermatitis herpetiformis wird angegeben, daß in manchen Fällen die Ellbogen, die Ulnarseite des Unterarmes, die Knie, die Trochanteren, die Schulterblätter und der Hals besonders bevorzugt werden, Stellen also, die leichten traumatischen Einwirkungen in besonders hohem Grade ausgesetzt sind. In schweren Fällen erzeugt nach Darier jeder schwache Druck eine Blase. Rosenthal konnte bei einem Patienten während der Attacken das Nikolskysche Phänomen auslösen, in den Intervallen entstand durch Reiben nur eine Urticaria factitia. (Vgl. hierzu auch den anderen Fall Rosenthals: Diagnostisch nicht ganz sichere Dermatitis herpetiformis, akut beginnend, mit allmählich nachlassender Neigung zu mechanischer Blasenbildung.) Ich selbst konnte an den zwei von mir untersuchten Dermatitis herpetiformis-Fällen experimentell (mit meiner Methode) keine gesteigerte Neigung zu mechanisch bedingter Blasenbildung feststellen; die Fälle zeigten allerdings auch keine Bevorzugung der Druckstellen.

Seit langem bekannt ist das gelegentliche Auftreten einer symptomatischen Bullosis mechanica beim Pemphigus. Wenn auch Hutchinsons Ansicht, nach der die Neigung zu mechanischer Blasenbildung geradezu ein Charakteristicum für den Pemphigus ist, zu weit geht (in Hutchinsons Fällen handelte es sich offenbar gar nicht um Pemphigus, sondern um Epidermolyse); wenn auch die Bevorzugung bestimmter Lokalisationen, z. B. der Streckseiten, beim Pemphigus selten ist (Spiegler): so gibt es doch auch einzelne Fälle, in denen Kleidungsdruckstellen und die einer Maceration unterworfenen Hautfalten anscheinend besonders leicht befallen werden, und in denen „mechanische Reize eine lokale Blasenbildung zu begünstigen scheinen" (Bettmann). Darier sagt sogar ganz allgemein, daß die Hautfalten sowie die einem Druck ausgesetzten Hautstellen (Glutäen, Schulter-

blätter, Trochanteren, Knie, Fersen, Ohren) Prädilektionssitze der Eruptionen sind, und daß, wie bei der Epidermolyse und bei schweren Dermatitis herpetiformis-Fällen „jeder schwache Druck eine Blase erzeugt". Als besonderes Beispiel möchte ich einen Fall Koebners heranziehen, in dem es sich um einen, nach einem Scharlach auftretenden, universellen Pemphigus circinatus bei einem 46jährigen Mann handelte, bei dem „jeder Druck" Blasen hervorrief (Stiefel am Fußrücken, Coitus an der Glans). Noch instruktiver ist der Fall von C. Fox, in dem ein typischer Pemphigus bestand, der während der letzten Gravidität sich sehr verschlimmert hatte, und nach dessen Ablauf auf jeden Hautreiz, gleichviel an welcher Stelle des Körpers, und ebenso auf den Schleimhäuten der Mundhöhle und der Conjunctiva meist schlappe Blasen entstanden, die Atrophien mit Epidermiscysten zurückließen. Dagegen gehört der andere, von Koebner in diesem Zusammenhang angeführte Fall (an eine diffuse inveterierte Psoriasis sich anschließender Pemphigus) nicht hierher, da bei ihm von einer mechanischen Genese der Blasen nichts berichtet wird. Aus diesem Grunde ist auch die Erfahrung Koebners, daß im Gefolge chronischer Hautleiden öfters erworbene Blasenbildung eintritt, hier nicht zu verwerten, da es zweifelhaft bleibt, ob Koebner damit wirklich traumatische Blasen gemeint hat.

Noch viel komplizierter werden die Verhältnisse, wenn wir uns den Kombinationen von Bullosis mechanica mit nicht-bullösen Hautaffektionen zuwenden. Die größte differentialdiagnostische Schwierigkeit macht die Vereinigung einer Neigung zu mechanisch bedingter Blasenbildung mit Atrophien der Haut. Denn Atrophien sind bei der typischen Bullosis mechanica dystrophica ziemlich regelmäßig vorhanden. Allerdings wird bei der typischen dystrophischen Epidermolyse „ausdrücklich betont, daß die Atrophien sich den Blasen anschließen" (Jadassohn). Im einzelnen Fall ist aber die Entscheidung zuweilen schwierig. Freilich können auch disseminierte Atrophien und Pigmentierungen gelegentlich als Folge früherer Blasen zurückbleiben, und in diesem Sinne sind wohl manche der hierher gehörigen Fälle aufzufassen (z. B. Adrian, T. Fox, Grünfeld, Herzfeld, Lesser, Petrini, Török). Es gibt aber daneben auch einzelne Fälle, in denen man die Atrophien durch die Blasenbildung kaum zu erklären vermag. In dem unten mitgeteilten eigenen Fall ist das gewiß nicht möglich. Auch die hypothetische Annahme, daß dann die Atrophien durch Blasenäquivalente in der Haut entstanden seien, hilft, worauf schon Jadassohn hinwies, kaum über die Schwierigkeiten hinweg. Trotzdem pflegen aber die Autoren in diesen Fällen irgend einen kausalen Zusammenhang zwischen Atrophie und Blasen anzunehmen, da ja die Vorstellung, daß es sich um eine rein zufällige Kombination von



Bullosis mechanica mit genuiner Hautatrophie handle, bei der Seltenheit beider Dermatosen auch nicht ohne weiteres angängig ist. Man wird deshalb kaum auf Widerspruch stoßen, wenn man auch für diese Fälle die mechanische Blasenbildung als eines der Symptome eines kombinierten Krankheitsbildes auffaßt und folglich auch hier von einer Bullosis mechanica symptomatica spricht. Dieser Ausdruck besagt zwar, daß die Atrophien nicht einfach Folge der Blasen sind, er präjudiziert aber nicht, daß umgekehrt die Blasen eine sekundäre Folge der Atrophien sein müßten.

Solche Fälle von Bullosis mechanica symptomatica bei Atrophien sollen nun schon lange bekannt sein und man hat sie sogar als ,,formes frustes" der Epidermolyse oder als ,,3. Form der Epidermolyse (Vidal, Hallopeau)" bezeichnet. Die Aufstellung dieses Krankheitsbildes stützte sich ganz vornehmlich auf 2 Fälle, die Vidal und Hallopeau 1889 und 1890 demonstriert haben. In der Beschreibung dieser Fälle widerspricht aber nichts der Auffassung, daß es sich in beiden einfach um gewöhnliche Bullosis mechanica dystrophica handelt, und zwar waren das die ersten Fälle dieses Leidens, die auf dem Festland überhaupt gesehen wurden.

Die Beschreibung Vidals gibt in allen wichtigen Punkten das typische Bild der Bullosis mechanica dystrophica. Einen Monat nach der Geburt mit Blasen an den Fersen beginnendes Leiden, Lokalisation an den Knien, Ellbogen, Fuß- und Fingergelenken (der Vergleich mit ,,schuppenden Psoriasisplaques" ist für die Ellbogen- und Knieatrophien der dystrophischen Epidermolyse verständlich), starke Nageldystrophien, die in demselben Sinne wie die anderen Erscheinungen ,,kongenital" sind, d. h. sie haben sich im Laufe des ersten Lebensjahres eingestellt. Das einzige Moment, das über das Bild der dystrophischen Epidermolyse hinausgeht, ist die Angabe, daß die Haut allgemein etwas runzlig ist; damit ist aber natürlich nicht viel anzufangen. Andererseits scheinen bei flüchtiger Beurteilung zwei diagnostische Kriterien zu fehlen: Vidal redet auffallend wenig von Blasen und sagt folglich auch nichts über deren eventuelle mechanische Genese. Man ist aber gezwungen, beide Momente auf Unvollkommenheiten in Vidals Bericht zurückzuführen. Denn woher hätte Besnier sonst das Recht genommen, in der Diskussion den Fall als Ichthyose à poussées bulleuses anzusprechen, wenn die Blasen nicht mehr, als Vidals Bericht vermuten läßt, in die Erscheinung getreten wären! (Vgl. v. Düring.) Ja, Hallopeau geht sogar so weit, daß er die Efflorescenzen des Vidalschen Falles sämtlich einfach für Folgen von Blasen erklärt. Es ist deshalb nicht berechtigt, wenn Luithlen schreibt, in Vidals Fall hätten Blasen ,,überhaupt nur im ersten Lebensmonate auf den Fußsohlen" bestanden. Vidal sagt nur, daß sie daselbst begonnen haben; daß sie auch sonst bestanden haben, muß nach den Bemerkungen Besniers und Hallopeaus angenommen werden, und daß sie später nachließen, ist nichts besonderes, da das bei den verschiedensten Epidermolysisformen beobachtet wurde. Ebenso aber ist es mit der mechanischen Genese dieser Blasen. Daß dieses wichtige Moment nicht ausdrücklich hervorgehoben, ja vielleicht übersehen wurde, ist selbst bei einem Dermatologen vom Range Vidals nicht so verwunderlich; man darf nicht vergessen, daß damals das Problem der mechanischen Blasenbildung, soweit Fälle mit trophischen Störungen in Betracht kamen, überhaupt



noch nicht aufgetaucht war. Daß die Läsionen wirklich mechanisch bedingt waren, legt schon die absolut typische Lokalisation der Krankheitsherde sehr nahe; fast zur Sicherheit aber wird diese Auffassung, wenn wir lesen, wie Hallopeau, der den Einfluß äußerer Gewalteinwirkungen auf das Erscheinen der Blasen bei seinem Falle eigens betont (wenn auch charakteristischerweise, ohne diesem Punkt eine besondere Aufmerksamkeit zu widmen!), beide Fälle ohne weiteres für identisch, nämlich für „une espèce morbide nouvelle" erklärt.

Wir haben also entschieden das Recht, den Fall Vidals als eine gewöhnliche Bullosis mechanica dystrophica aufzufassen.

Ganz analog liegen die Verhältnisse bei dem gleichfalls historisch gewordenen Fall Hallopeaus. Hier traten von der 6. Woche an Blasen, anfangs disseminiert über den ganzen Körper, später nur mehr an den Extremitäten auf. Die Lokalisation bevorzugte diejenigen Stellen, „an denen mit Vorliebe bullöse Erytheme und toxische Eruptionen entstehen", d. h. es waren besonders die Streckseiten, Knöchel, Hände und Füße befallen, die Beugen waren frei; die Schleimhaut des Mundes war mitbeteiligt. Die mechanische Genese der Blasen wird von Hallopeau bezeugt, ebenso die Tatsache, daß die vorhandenen Nageldystrophien durch die Blasen bedingt waren. Epidermiscysten waren vorhanden. Bis hierher ist der Fall absolut typisch; an dem charakteristischen Bilde der Bullosis mechanica dystrophica fehlt nichts. Das Einzige, was darüber hinausgeht, ist eine sonderbare Angabe des Patienten, nach der die Blasen in Schüben mit etwa 14tägigen Intervallen auftreten sollen. Ich glaube aber, daß es sehr unrichtig wäre, dieser Angabe wegen auf die Diagnose eines typischen Leidens zu verzichten, denn sie steht im Widerspruch zu den Beobachtungen, die Hallopeau selbst an dem Patienten während seines Hospitalaufenthalts machen konnte. Hallopeau sah, daß kontinuierlich neue Blasen entstanden, nur einmal wurde ein Blasenausbruch am Sternum beobachtet, für den aber mechanische Genese nicht ausdrücklich in Abrede gestellt wird. Es ist sehr charakteristisch, daß auch die Diskussionsredner, die im Anschluß an Hallopeaus Demonstration angeben, diagnostisch identische Fälle gesehen zu haben (Besnier, Hardy), das typische Bild der Bullosis mechanica dystrophica, wenn auch in aphoristischer Kürze schildern: Manifestation bald nach der Geburt, Entstehung im Anschluß an Reibung und Traumen, Zurückbleiben von Narben.

Will man also unter der sog. „3. Form der Epidermolysis" nicht einfach eine typische Bullosis mechanica dystrophica mit im Alter etwas nachlassender Blasenbildung, sondern wirklich une espèce morbide nouvelle verstehen, nämlich ein Leiden, bei dem die trophischen Störungen im Vordergrund stehen, und die Blasen nur ein Symptom des Gesamtleidens darstellen, dann ist sie, so wie sie historisch geworden ist, eine Fabel. Trotzdem aber scheint sie ihre Realität zu haben. Denn wir hatten Gelegenheit, einen Fall zu beobachten, der bis jetzt wohl als Unikum dasteht, und der anscheinend die bisher mehr theoretisch geforderte als empirisch sichergestellte Atrophia cum bullosi mechanica symptomatica konstatieren ließ.

Es handelt sich um ein 10jähriges, grazil gebautes, sehr aufgeweecktes Mädchen, dessen Eltern und Geschwister (Brüder von 11 Jahren und 6 Monaten) gesund sind. Die Eltern sind nicht blutsverwandt, stammen aus Schlesien. Die Patientin wurde nach Aussagen ihrer Mutter, einer Gast- und Landwirtsfrau, als Siebenmonatskind geboren und bekam im ersten Lebensjahre in der Nabel-



gegend, in den Achseln, zwischen den Beinen und am Halse offne Stellen, die auf Byrolinsalbe abheilten. Das Gesicht blieb immer verschont. Die scheckige Verfärbung der Haut, die jetzt besteht, entstand allmählich, an den Händen und Füßen etwa im 5. Lebensjahr. Besonderer Einfluß der Sonnenbestrahlung wurde nicht beobachtet. Gleichzeitig mit der Braunfärbung oder einige Zeit später traten an Händen, Füßen und Knieen gelegentlich Blasen auf. Die Blasen entwickeln sich entweder scheinbar spontan oder als Folge von leichten Traumen. Die Haut soll gegen Verletzung sehr empfindlich sein; wo die Patientin sich stößt, soll die Haut „in Fetzen abfliegen". Etwa seit dem 7. oder 8. Lebensjahr wurde das Auftreten von warzigen Bildungen an den Füßen beobachtet, die ein oder zweimal auf „Besprechen" vergingen (also spontan wieder verschwanden). Die Blasen und Verhornungen sind im Sommer, wenn die Patientin barfuß geht, am schlimmsten. Baden und Bürsten der Beine mit Seife soll günstig wirken.

Status: Das Kind sieht nicht krank aus, hat normale Temperatur, gesunde innere Organe, negative WaR., im wesentlichen normalen Blutbefund (Poly 42%, Lympho 49%, Eo 4%, Mono 2%, Übg. 3%). Der Pirquet ist stark positiv. Es besteht eine Struma. — Haar dunkelblond, schlicht; Iris dunkelbraun.

Es bestehen ausgedehnte scheckige Pigmentierungen. Im Gesicht sind besonders befallen die Stirn (an der Haargrenze), die Umgebung des Mundes, besonders das Kinn, ferner der Hals. In die hyperpigmentierten Flächen sind zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengroße, mäßig scharf begrenzte, hellere, aber nicht absolut depigmentierte Flecken eingesprengt. Auf den Wangen zahlreiche Teleangiektasien. Unregelmäßig gestippte Pigmentierung auch an der unteren und seitlichen Umgebung der Augen, auf den Augenlidern, auf der Nase. Die Pigmentierung des Halses und der Schultern erstreckt sich vorn etwas weiter herab als hinten und ist auf der Brust nach unten scharf begrenzt in einer horizontalen Linie, die 2 Fingerbreit höher liegt als der Beginn der vorderen Achselfalte. Nabel auffallend dunkel; Nates, Inguinalbeugen und Rückseite der Oberschenkel zeigen die gleiche Pigmentverteilung wie Hals und Gesicht, wenn auch etwas weniger ausgesprochen. Sehr deutlich ist aber die Scheckung an den Unterarmen und Unterschenkeln. Umgebung des Olecranon besonders dunkel pigmentiert. Dorsale und ulnare Fläche der Unterarme deutlich fleckweise unterpigmentiert, volar und radial überwiegt, wie an der Stirn, die diffuse schmutzigbraune Pigmentierung, in die nur vereinzelt winzige helle Stippchen eingesprengt sind. An den Unterschenkeln lokalisiert sich die diffuse Pigmentierung über der Tibia und an der medialen Fläche, geht lateral mit eingesprengten Inseln ziemlich plötzlich in eine helle Zone, medial und hinten allmählich in feine Scheckung über.

Hand in Hand mit der Pigmentmarmorierung geht eine Atrophie der Haut. An den hyperpigmentierten Stellen besteht leichter Glanz und leichte Fältelung. Diese Zeichen sind besonders ausgeprägt auf den unterpigmentierten Flecken. Aber auch die Volarseiten der Unterarme machen einen leicht atrophischen Eindruck, ebenso Augenlider und Lippenrot. Ohren o. B. Zunge zeigt mehrere scharfe Falten, vor allem in der Mitte (Lingua plicata); Zähne o. B.; am l. Mundwinkel innen leichte Trübung der Schleimhaut. Zahnfleisch des Oberkiefers gewulstet. Conjunctiva o. B. Haare kurz, dünn, aber nicht abnorm. An den Ellbogen atrophische blaurote Stellen von gerade abgeheilten traumatischen Läsionen herrührend. Hand- und Fingerrücken blaurot, glänzend, Haut dünn, Hautfelderung stark vergröbert. An mehreren Fingernägeln ist der distale Teil der Nagelplatte gegenüber dem proximalen um eine Schicht verdünnt; der verdünnte Teil ist mit scharfer, transversaler, etwas zackiger Linie abgesetzt; Falz stellenweise eingerissen. Fingerkuppen mit hellen, trüben, gestichelten Hornmassen bedeckt. An den Palmae unregelmäßig begrenzte, bis markstückgroße Flächen



gestichelter, leicht getrübter Hornschicht. Ausgesprochene Hyperidrosis der Palmae, der Plantae (auch der Finger- und Zehenspitzen) und der Nasenspitze. Haut über den Knieen blaurot, atrophisch glänzend, mit vergröbertem Relief und einzelnen depigmentierten narbigen Flecken mit hyperpigmentiertem Saum. Fußrücken entsprechend den Handrücken verändert, wenn auch nicht ganz so ausgesprochen. Zehennägel leicht längs- und quergerippt; einzelne Nägel vom distalen Rand aus eine Strecke weit oberflächlich längsgespalten. Nur an 3 Zehen eine den Fingerkuppen entsprechende geringe Hyperkeratose. In den hyperidrotischen Achselhöhlen, zeitweise auch in den Ellbeugen schmutzig-braungrüne, in feiner Felderung angeordnete Hyperkeratosen; Kniekehlen frei. — Nirgends Epidermiscysten.

Zu dieser mit scheckiger Pigmentierung einhergehenden Atrophie treten nun Blasen, nach deren Eintrocknung die Blasendecke oder, falls diese abgeschoben ist, der Blasengrund sich zu starken, anfangs meist im Zentrum eingedellten Keratosen entwickelt. So zeigen die Hand- und Fingerrücken auf leicht scheckigem Grund bis talergroße, manchmal ovale, manchmal aber auch unregelmäßig konfigurierte, mäßig scharf abgesetzte, glatte, leicht erhabene Stellen, die blaugraurötlich verfärbt und oberflächlich verhärtet sind und beim Kratzen leicht schuppen. An diesen Stellen haben angeblich Blasen gesessen, deren Decke zum Teil abgegangen sein soll. An den Ellbogen eine ganze Anzahl halblinsen- bis über linsengroßer ähnlicher Herde; auf kurzdauernde Reibung keine Blasenbildung. Die Stellen sehen aus, als ob Blasen ohne Verlust ihrer Decke eingetrocknet wären; sie sollen sich aus Verletzungen entwickeln, die durch Hinfallen entstehen. Am r. Knie, medial, eine talergroße rundliche Stelle mit einem Zentrum aus normaler blaßrötlicher Haut, einem 1 cm breiten blauroten Saum mit starker Felderung; der Saum ist auf $^2/_3$ seines Umfangs mit grauweißen Schuppen bedeckt. Unmittelbar darunter ein pfenniggroßer gleicher Krankheitsherd, jedoch ohne Schuppen. Die Herde sollen aus Eiterblasen hervorgegangen sein, die durch Stoß entstanden waren, und deren Decke Patientin abgezogen hat. An anderen Stellen, z. B. auf dem r. Knie, ähnliche annuläre Herde, deren Zentrum nicht gerötet, und deren Saum nur hyperpigmentiert und manchmal auch stärker gefeldert ist. Auf den Fuß- und Zehenrücken mehrere rundlich begrenzte, linsen- bis talergroße, oberflächlich verhärtete Herde, teils wenig erhaben, schmutzigbraun und glatt, also einfachen Schwielen gleichend, teils mehr oder weniger papillomatösen Warzen ähnlich (Abb. 1 u. 2); einzelne dieser Herde sind im Zentrum eingesunken, wenige zeigen am Rand Reste eines Blasensaums. Auch an den Plantae entsprechende Keratosen, dort meist mit ganz glatter Oberfläche. Nach 14 Tagen haben sich die Keratosen des Fußrückens zentrifugal vergrößert und sind teilweise zu rhagadenartig zerklüfteten Hornmassen ausgeartet. Über den Strecksehnen der l. Großzehe eine linsengroße, sanguinolente, offenbar durch Reibung der Stiefel entstandene Blase. Auch sonst wurden vereinzelt Blasen beobachtet, die meist nicht ganz rund sind, teils sanguinolent und linsengroß (Handrücken), teils bohnengroß, dann meist eitrig mit sekundärer Entzündung (z. B. an Ellbogen und Knieen) oder bei noch bestehender Randrötung schon Übergang zu den beschriebenen Schwielen zeigend: oberflächliche Verhärtung, festes schwieliges Zentrum (z. B. an den Seitenflächen der Finger). Oft kommt es zu grober, lamellöser Abschilferung der Blasendecke; die Heilung erfolgt ohne Narben.

Auf Kohlenbogenlichtbestrahlung des Rückens gleichmäßige diffuse Pigmentierung. Die Versuche, über den Fingergrundgelenken Reibungsblasen zu provozieren, sind auffallend schmerzhaft. Die Reibungsblasen, die auffallend oft hämorrhagisch sind, entstehen 1 bis 2 Minuten nach dem Reiben auf einer meist deutlichen anämischen Quaddel. Mit der von mir früher angegebenen Methode erzielte



ich Blasen am 25. VI. nach 80 bzw. 140 Kratzstrichen (bei einem gleichaltrigen Kontrollknaben nach 140), am 8. IX. nach 100, 80, 130, 100, 140 bzw. 220 Kratzstrichen, am 12. XI. nach 43, 26, 46, 23, 30, 38 bzw. 20 Kratzstrichen. An den Stellen der artefiziell erzeugten Blasen entwickelten sich keine Hyperkeratosen.



Abb. 1.

Histologischer Befund. Exzidiert wurde:

1. Die über den Strecksehnen der linken Großzehe beobachtete linsengroße Blase.
2. Stück aus einer nummulären, zentral eingesunkenen Hyperkeratose auf dem linken Fußrücken.
3. Aus der gleichen Hyperkeratose 14 Tage später, in welcher Zeit sie an der Oberfläche verruköser geworden war und sich zentrifugal vergrößert hatte.

Zu 1. Das Präparat zeigt an einer Seite normale Haut, an der anderen einen Teil einer oberflächlichen Blase.

Hornschicht normal, im allgemeinen nicht parakeratotisch. Am Rande der Blase verbreitert sie sich etwas, in ihr Zentrum schiebt sich eine parakeratotische Hornschicht ein, die gemeinsam mit ein paar Lagen an ihr hängender, schlecht färbbarer Stachelzellen die Decke der Blase bildet. Die Stachelzellen der Blasendecke mäßig mit Polynukleären und Rundzellen infiltriert, an einzelnen Stellen mit diesen Zellen vollgestopfte unregelmäßig geformte Hohlräume („Mikroabscesse"); an ihrer unteren Fläche, also gegen die Blase zu, werden die Stachelzellen von einer meist einschichtigen Lage sehr langgezogener Zellen begrenzt, in denen Kerne noch hie und da zu sehen sind. Sie gehen in ein fibrinoides Netz über, das mit massenhaften Erythrocyten vollgestopft ist; weiße

Blutkörperchen sind darin verstreut. Den Boden der Blase bildet wiederum eine dünne, meist zweischichtige Lage sehr lang ausgezogener Zellen, in denen hie und da ebenfalls langgestreckte Kerne angetroffen werden. Auf diese Zellagen folgen unmittelbar die blaßgefärbten Stachelzellen. — Die Blase ist also offenbar zwischen den obersten Lagen der Spinalzellschicht entstanden.

Keratohyalinschicht verbreitert sich nach der Blase zu auf 4 Lagen unter gleichzeitiger auffälliger Vergrößerung der Zellen. Unterhalb der Blase fehlt die Körnerschicht.



Abb. 2. (Aufgenommen 4 Wochen später als Abb. 1.)

Spinal- und Basalzellenschicht. Zellen vergrößert, schwach gefärbt, wenigstens in der oberen Hälfte. Darunter trifft man, und zwar vornehmlich in der tieferen Hälfte, folgende Gebilde an: 1. Große, helle, oft runde, scharf konturierte Zellen mit blassem oder dunklerem, z. T. zerknittertem Kern, die gegen die Umgebung oft scharf abgesetzt sind („dyskeratotische“ Zellen). Die Zellen sind gelb bis gelbbraun (van Gieson), nicht selten kernlos (besonders in den oberen und mittleren Schichten des Rete), und dann manchmal von einer größeren Anzahl ziemlich gleichmäßig über die ganze Zelle verstreuter, dunkel gefärbter, verschieden großer Körner (Kernreste) erfüllt. 2. Zahlreiche, oft in Haufen zusammenliegende, bzw. säulenartig das Zentrum der Reteleisten ausfüllende, stark aufgeblähte, sehr blasse Zellen mit fast als wabig zu bezeichnendem Protoplasma und meist von runder oder ovaler Form, die in Mitose begriffen sind (mitotische Zellen). Sie haben, teils im Zentrum aufgehäuft, teils kranzförmig angeordnete dunkelgefärbte Chromosomen von wechselnder Größe und wechselnder Zahl. Sie liegen nur relativ selten in der Basalschicht, meist in den dieser anliegenden Schichten.

Cutis: Mäßig starke, nach unten scharf begrenzte Infiltration besonders der Papillarschicht mit Vermehrung der Bindegewebszellen, jedoch nur unterhalb der Blase. Melanoblasten in den Papillen ziemlich zahlreich. In der Umgebung der Cutisgefäße und der Schweißdrüsen leichte zellige Infiltrate mit ziemlich zahlreichen Mastzellen. Stark vermehrte Mitosen auch in den Schweißdrüsenausführungsgängen in der Cutis. — Elastica ohne Besonderheiten.

Zu 2. Hornschicht nicht verdickt, unregelmäßig parakeratotische Herde, denen jedoch eine lockere kernlose Schicht aufgelagert ist.

Keratohyalinschicht schmal, meist zweireihig, Zellen langgezogen, stellenweise fehlend.

Spinal- und Basalzellenschicht: Starke Akanthose, verlängerte Reteleisten, schmale Papillen. Aufhellung und Vergrößerung der Spinalzellen, nach der Basalschicht zu abnehmend. Dyskeratotische Zellen besonders in den aufgehellten Partien, oft kernlos, manchmal mit sehr unregelmäßig konturierten, dunkelgefärbten Kernresten, in den obersten Lagen zum Teil mit Keratohyalinkörnchen beladen. Deutlich vermehrte Mitosen, besonders in der Basalzellschicht und den darüberliegenden Schichten. Die mitotischen Zellen sind meist nicht besonders aufgebläht, nicht wabig strukturiert. Kaum Leukocytendurchwanderung.

Cutis: Ziemlich starke Zellinfiltration. In den Papillen nur spärliche Melanoblasten. Elastica ohne Besonderheiten.

Zu 3. Das Präparat zeigt $^1/_3$ normale, $^2/_3$ pathologisch veränderte Haut.

Hornschicht: In dem pathologisch veränderten Teil des Präparats Hyperkeratose bis aufs 5- und 6 fache der normalen Dicke; die obersten Schichten sind parakeratotisch mit unregelmäßigen Kernen, streckenweise bildet jedoch eine dünne, lockere, kernlose Lage die oberste Schicht.

Keratohyalinschicht stark verdickt (bis auf 8 Lagen). Unregelmäßige Begrenzungslinie zwischen Hornschicht und Rete Malpighi; stellenweise ragen Zapfen des letzteren in die Hornschicht hinein.

Spinal- und Basalzellenschicht: Mäßige Akanthose, etwa aufs 2- bis 3fache des Normalen; gar kein Vergleich mit dem vorigen Präparat. Nur ganz vereinzelte „dyskeratotische" Zellen. Geringe Vermehrung der Mitosen, gewöhnlich in der Basalschicht, nicht selten jedoch auch in den darüber liegenden Schichten.

Cutis: Ohne Besonderheiten. Geringe Zellinfiltration, Elastica gut entwickelt.

Auf eine Erörterung dieser eigenartigen histologischen Befunde und ihre Vergleichung mit anderen Krankheitsbildern möchte ich mich hier nicht einlassen, da ich glaube, auf diesem Wege der Differentialdiagnose mechanisch bedingter Blasenausschläge nicht wesentlich näher kommen zu können. Als Material für spätere vergleichende Bearbeitungen dürfte aber der von uns erhobene Befund vielleicht nicht ohne Wert sein.

Es handelt sich also um eine genuine, d. h. ihrer Ätiologie nach völlig unbekannte, mit scheckiger Pigmentierung verbundene Hautatrophie, bei der eine (symptomatische) Bullosis mechanica und Neigung zur Bildung von Hyperkeratosen besteht. Die traumatische Entstehung der in dem Gesamtbild wenig hervortretenden und wenig zahlreichen Blasen erscheint zweifellos 1. wegen der meist sehr charakteristischen Lokalisation (an Knieen und Ellbogen, über Knöcheln und Sehnen), 2. wegen der oft präzisen positiven Angaben, 3. wegen des Resultates der Provokationsversuche. Allerdings ergaben diese auffallenderweise in den ersten beiden Sitzungen normalen Befund (als normal fand ich bei 15 Kontrollen und meinem Bullosis mechanica dystrophica-Patienten 40—80—120 Kratzstriche), in der dritten Sitzung aber war die Reibungsvulnerabilität deutlich erhöht. Ich glaube nicht, daß das an Unvollkommenheiten der Methodik liegt, sondern sehe darin



ein Zeichen dafür, daß in unserem Falle die Reibungsvulnerabilität zeitliche Schwankungen aufweist. Eine besondere Vermehrung mechanisch bedingter Blasen war zur Zeit unserer dritten Sitzung nicht zu konstatieren.

Unser Fall führt gleichzeitig über zu denjenigen Fällen, die man folgerichtig als Bullosis mechanica symptomatica bei Keratosen bezeichnen könnte. Auch an dieses Leiden, für das Besnier die Bezeichnung Ichthyose à poussées bulleuses (Ichthyosis bullosa) einführte, hat sich eine Mythenbildung angeknüpft.

Besniers Terminus wurde zuerst auf die Fälle von Vidal und Hallopeau angewendet, die, wie wir dargelegt hatten, höchstwahrscheinlich dystrophische Epidermolysen waren. Besnier faßte eben den Begriff Ichthyosis weiter als wir; das beweist ja auch seine „Ichthyose paratypique". Das gleiche gilt für T. Fox, der ebenfalls typische Bullosis mechanica dystrophica-Fälle beschrieb, sie aber „als neue Varietät zur Ichthyosis" stellte unter dem übergeordneten Gesichtspunkt der kongenitalen Ernährungsstörung der Haut(!). Da wir jedoch heute den Begriff der Ichthyosis enger fassen, können wir die Bullosis mechanica auch nicht mehr so sehr in ihre Nähe rücken.

Die Lehre von der „Ichthyosis bullosa" hat ihre Kreise gezogen. Unter Mithilfe der Ideen Lenglets hat sich aus ihr schließlich die Anschauung entwickelt, daß die Bullosis mechanica den Keratosen wesensverwandt, ja daß sie selbst nichts anderes als „ein kombinierter Typus im Bereich der angeborenen Dyskeratosen" sei. Die Existenz der „Ichthyosis bullosa" sollten die Fälle von v. Düring und von Nicolas et Favre beweisen.

v. Düring meinte, daß sein Fall identisch sei mit denen von Vidal und Hallopeau, und daß er mit diesen „eine wohlcharakterisierte eigenartige Erkrankung" bilde. Das Wesentliche dieser Erkrankung sei die „Keratodermie", die Xerodermie (von der aber bei Vidal und Hallopeau gar nicht die Rede ist!); die Haut mache (in seinem Fall) „einen ichthyotischen Eindruck", und die Nageldystrophie spreche „auch für eine Allgemeinerkrankung der Haut". In dem Befund v. Dürings heißt es aber nur, daß die Haut (offenbar am Stamm!) rauh, leicht verdickt, etwas kleienartig abschuppend und schmutzig-gelb-gräulich, „gleichsam im ganzen stärker pigmentiert" gewesen sei (es handelte sich um einen 7jährigen Lasen; das sind muhammedanische Kaukasier in Kleinasien). Im übrigen entspricht die Beschreibung dem völlig typischen Bild einer dystrophischen Epidermolyse: seit dem 10. Lebenstage mit Atrophien und Narben heilende Blasen, an den Füßen beginnend, dann am ganzen Körper, behaarten Kopf, Ohren, Mundschleimhaut, mit ausgesprochener Bevorzugung der Ellbogen, Knice, Fußgelenke, Hand- und Fußrücken, Finger und Zehen. Starke Nageldystrophien; Epidermiscysten. Allerdings macht v. Düring die Angabe, daß er im Gegensatz zu Hallopeau die traumatische Genese der Blasen nicht bestätigen könne. Seine Beschreibung der speziellen Lokalisationen spricht aber für eine solche; Provokationsversuche hat er offenbar nicht gemacht. Ich halte es deshalb für wahr-



scheinlicher (wenn auch nicht für sicher), daß die Blasen trotz v. Dürings Angabe mechanisch bedingt waren, und daß es sich einfach um die zufällige Kombination einer typischen Bullosis mechanica dystrophica (wofür auch Brocq den Fall anspricht) mit einer sehr unbedeutenden Keratose, etwa im Sinne der Kerose Dariers gehandelt hat, ein Zustand, den man ja außerordentlich häufig findet. Liegt aber eine mechanische Genese der Blasen nicht vor, so gehört der Fall überhaupt nicht zur Epidermolysis, folglich auch nicht zu den Fällen Vidals und Hallopeaus, sondern zu einer Krankheitsgruppe, auf die ich noch später zu sprechen komme; dann werde ich auch Gelegenheit haben, auf den Fall von Nicolas et Favre, bei dem die Blasenbildung sicher nicht mechanisch bedingt war, einzugehen.

Im Anschluß an die „Ichthyosis bullosa" gewann also die Lehre von der inneren Zusammengehörigkeit der Epidermolysis mit den Keratosen immer mehr Boden. Brocq sagt geradezu, die Haut der an dystrophischer Epidermolyse Leidenden sei trocken, xerodermatisch; sie zeige Keratosis pilaris. Und allgemein wird in der Literatur die Ansicht vertreten, daß man bei Epidermolytikern Ichthyosis besonders häufig antreffe.

Daß es Fälle gibt, in denen ein innerer Zusammenhang zwischen Epidermolysis und Verhornungsanomalien tatsächlich besteht, darf man wohl annehmen; der von mir beschriebene Fall spricht ebenfalls dafür. Dieser Fall ist aber auch sonst abnorm; die Nägel waren, wenn sie auch Unregelmäßigkeiten zeigten, nicht eigentlich dystrophisch; Nagelabfall war nie erfolgt; die Blase lag nicht zwischen Epidermis und Cutis. Bei typischen Fällen von Epidermolysis scheint dagegen die Kombination mit Verhornungsanomalien durchaus nicht so häufig zu sein, daß sie die verbreitete Ansicht einer inneren Zusammengehörigkeit dieser Leiden stützen könnte.

Von allen Krankheiten, von denen ausführliche Krankengeschichten vorliegen, sind natürlich zahlreiche Kombinationen mit anderen Leiden bekannt. So kennt man auch Epidermolytiker (oft mehrere Fälle) mit Rachitis, Herzanomalien, Leistenbrüchen, Tuberkulose, Drüsenschwellungen, Pneumonien, Asthenie, Epilepsie, ohne daß man solcher Vorkommnisse wegen gleich an kausale Zusammenhänge denken wird. Ebenso aber ist es mit vielen Hautleiden, die einmal oder wenige Male bei Epidermolysis beschrieben wurden: Mikrosporie, Favus, Scabies, Raynaudsche Krankheit, Hypothyreoidismus, Kälteempfindlichkeit, Dermographismus, Dysidrosis, chronische Ekzeme. Warum also sollen nicht auch angeborene Anomalien der Haut und ihrer Anhangsorgane gelegentlich bei Epidermolytikern gefunden werden? So treffen wir ausnahmsweise Rutilismus an, einmal atypisch lokalisierte Comedonen, ein paar Mal Akrocyanose. Ob Anomalien der Zähne besonders häufig sind, läßt sich schwer sagen, da man oft nicht unterscheiden kann, ob es sich um mißbildete oder nur um kariöse Zähne handelt. Am ehesten könnte man noch eine Häufung der Hypotrichose vermuten, aber auch



hier ist die Zahl der sicheren Fälle gering; hervorzuheben sind die Fälle von Wende und Linser; der von Mendes da Costa gehört kaum hierher, der von Stühmer ist zweifelhaft. Ihnen entgegen stehen die zahlreichen typischen Fälle, bei denen die Haare völlig normal sind. Im Gegensatz hierzu denke man an die enorme Häufigkeit der Nageldystrophie oder der Hyperidrosis palmaris. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Epidermolysis einerseits, Nervenleiden, Raynaud, Hypothyreoidismus, Zahnanomalien und Hypotrichose andererseits darf deshalb in einzelnen Fällen vermutet, ja vielleicht sogar angenommen, nicht aber als zum Wesen „der Epidermolysis" gehörig betrachtet werden.

Genau so liegen aber die Dinge meines Erachtens bei den Verhornungsanomalien. Auf jeden Fall liegt bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit typischer Bullosis mechanica keinerlei Verhornungsanomalie vor. Die kombinierten Fälle treten dagegen ganz zurück; bald ist zudem bei ihnen die Keratosis-, bald wieder die Epidermolysisdiagnose unsicher. Da geringgradige ichthyosiforme Anomalien sehr häufig sind, muß bei einem Teil der sicher kombinierten Fälle die Kombination als ein rein zufälliges Ereignis angesehen werden (z. B. etwa bei Adrian, der, wohl als einziger, „mäßige Keratosis pilaris" sah).

Was die Ichthyosis anlangt, so muß man die alten Fälle mit Skepsis beurteilen. Die Fälle von „Ichthyosis" bullosa, die Vidal und Hallopeau demonstriert haben, besaßen keine in den Berichten nachgewiesenen Verhornungsanomalien. Ob es sich mit der Epidermolysis + „Ichthyosis", die Brocq seiner Angabe nach bei Besnier gesehen hat, anders verhält, kann man nicht wissen. Der Fall v. Dürings kann etwa im Sinne der „Kerose" aufgefaßt werden, die Epidermolysis-Diagnose ist bei ihm nicht sicher, die „Ichthyosis bullosa" von Nicolas et Favre ist weder eine Ichthyosis noch eine Epidermolysis (siehe unten). Mit den alten englischen Fällen verhält es sich ebenso. Ob Crocker und Startin das Wort Ichthyosis im Sinne von Besnier und T. Fox oder in dem heutigen Sinne verwendet haben, wird sich nicht leicht entscheiden lassen. Besonders unsicher ist aus dem gleichen Grunde der Fall von T. Fox, bei dem, was sehr verdächtig ist, die „Ichthyose" gerade an den Ellbogen gesessen haben soll. Sonst heißt es nur, daß die Haut der Arme xerodermatös, die der Schenkel trocken, „fast ichthyotisch" gewesen sei. Pernet hat „ichthyotische Stellen" gesehen. Lassar lehnt dagegen die Diagnose Ichthyosis trotz des Aspektes ab; er sagt: „Bei oberflächlicher Betrachtung könnte man meinen, eine pigmentierte Ichthyosis vor sich zu haben, weil die losgeblätterte Haut den Staub der Umgebung reichlich aufnimmt". Also anscheinend kein einziger wirklich sicherer Fall! Auch in der Familie von Epidermolytikern scheint Ichthyosis nur zweimal angetroffen worden zu sein: Ichthyosis vulgaris beim Vater eines Patienten, bei dem jedoch die Epidermolysis erst im 40. Lebensjahr begann (Bloch), und „leichte Ichthyosis" (zum Teil nur Lichen pilaris!) bei Vater und 2 Geschwistern von Epidermolytikern, deren Leiden gleichfalls Atypien zeigte (Linser).

Aber nicht nur die Ichthyosis, auch andere Verhornungsanomalien sollen Beziehungen zur Epidermolyse haben. Vom Keratoma palmare et plantare habe ich jedoch auch nur mit Mühe einzelne Fälle gefunden. Nach Jadas-



sohn gehört hierher einer der Fälle von C. Fox. In dem Fall von T. Fox heißt es etwas unklar, die Fußsohle sei der Sitz eines warzigen Krankheitsherdes (warty patch) gewesen, der sich von der Zehenwurzel bis zur Ferse erstreckt habe. Beatty berichtet über eine Anzahl Flecken verdickter Hornschicht an den Palmae (Überreste von Blasen?) und über mehrere erbsengroße hornähnliche (corn-like) Verdickungen an der rechten (!) Planta. Nicht weniger unsicher ist der Fall von Bettmann, da hier die „starke Hyperkeratose der Handteller" erst um das 20. Lebensjahr bei einem Patienten auftrat, dessen gleichfalls epidermolytische Geschwister keine Palmarkeratose hatten. Hinzuzufügen wäre nur noch, daß auch die Angaben über die Leukoplakien bei Epidermolytikern ganz vereinzelt sind (Bettmann). Adrian sah stark verdickte granulierte Schleimhaut mit rhagadenartigen Vertiefungen.

Die sicheren Angaben über Verhornungsanomalien sind also außerordentlich spärlich. Wenn man dagegen bedenkt, daß bereits etwa 500 Epidermolytiker aus etwa 200 Familien bekannt geworden sind, so bilden die wenigen Fälle, in denen bisher Keratosen beschrieben wurden, ein sehr starkes Argument gegen die Annahme eines prinzipiellen inneren Zusammenhanges zwischen Keratosen und mechanisch bedingten Blasenausschlägen. Die Auffassung, daß die Epidermolysis eine „Dyskeratose" sei, ist dadurch entstanden, daß interessante Einzelfälle zu stark beachtet, und die Frage nicht statistisch ins Auge gefaßt wurde. Mit dieser Erkenntnis aber fällt eine wesentliche Stütze der Lehre Lenglets, die, so anregend und interessant sie vom Standpunkt einer deskriptiven Pathologie auch ist, sich in ihrer Grundidee — wenigstens in der von Lenglet angenommenen Allgemeingültigkeit — immer deutlicher als verfehlt erweist.

Den Zusammenhang zwischen Epidermolysis und Keratosen suchte Lenglet auch dadurch sicherzustellen, daß er auf die Häufigkeit von Blasenbildungen bei den letzteren hinwies. Er betonte dabei, daß „Blasen eine der beliebtesten Manifestationen der kongenitalen Dermatosen sind". Aber auch, wenn man die Frage von dieser Seite her angeht, kann man sich für einen inneren Zusammenhang zwischen Keratosen und Epidermolyse nicht entscheiden. Es sind zwar in einer ganzen Reihe von Fällen bei Erythrodermie ichthyosiforme congénitale, beim Keratoma palmare et plantare (z. B. de Castel, Alpar, Bennet) und bei anderen Keratosen (Jadassohn, Lewandowsky) Blasenbildungen beobachtet worden. Eine mechanische Genese dieser Blasen konnte aber, soweit ich sehe, noch niemals festgestellt werden; und das mehrfach berichtete Auftreten in Schüben mit blasenfreien Intervallen spricht eher dagegen. Wenn es also auch Fälle gibt, in denen Verhornungsanomalien mit Neigung zu mechanisch bedingter Blasenbildung kombinierte Krankheitsbilder schaffen, so ist doch die Lehre, nach der Bullosis mechanica und Keratosis in ihrem Wesen prinzipiell zusammengehören, im Widerspruch zu den Tatsachen entstanden.



Bis hierher war es unser Bestreben, die einzelnen Formen der mechanisch bedingten Blasenausschläge symptomatologisch zu begründen und gegeneinander abzugrenzen, die typischen von den atypischen, die kongenitalen von den nicht kongenitalen, die autonomen von den symptomatischen zu trennen. Nun gibt es aber auch Krankheitsfälle, die klinisch mit den mechanischen Bullosen mehr oder weniger übereinstimmen, für die aber das erste diagnostische Kriterium der Epidermolyse, die mechanische Genese der Blasen, nicht zutrifft. Es wird unsere Aufgabe sein, auch noch diese Leiden von der Bullosis mechanica differentialdiagnostisch abzugrenzen.

Ihrer Entstehungsweise nach kann man die Blasen in solche einteilen, die durch mechanische Insulte entstehen, und solche, bei denen keine äußeren Einwirkungen in Frage kommen. Ich unterscheide danach die Bulla mechanica von der Bulla spontanea[1]). Von denjenigen Krankheiten, deren Primärefflorescenz die Bulla spontanea ist, sind bei weitem die wichtigsten die Dermatitis herpetiformis und der Pemphigus.

Die Dermatitis herpetiformis hat mit der Bullosis mechanica die günstige Prognose quoad vitam gemeinsam; sie unterscheidet sich von ihr durch die spontane, d. h. nichttraumatische Entstehung der Blasen und durch ihren nicht kongenitalen Charakter; dazu kommen eine Reihe klinischer Momente, die Polymorphie ihrer Efflorescenzen, die Neigung zu Rezidiven und die Häufigkeit subjektiver Symptome. Die wichtigsten Kriterien sind nach der Ansicht der Autoren die Polymorphie und die Rezidivneigung. Will man das Leiden symptomatologisch richtig und kurz charakterisieren, so müßte man deshalb Brocqs Namen Dermatitis polymorpha und Dariers Pemphigus recidivans zusammenlegen und daraus einen Pemphigus, oder wegen der guten Prognose eine Bullosis (spontanea) multiformis recidivans machen. Die Differentialdiagnose dieses Leidens gegenüber der Bullosis mechanica kann nach zwei Richtungen hin schwierig werden: 1. bezüglich der mechanischen Genese der Blasen, 2. bezüglich der kongenitalen Entstehung.

Daß einer Dermatitis herpetiformis eine symptomatische Bullosis mechanica aufgepfropft sein kann, wurde schon erörtert. Die Dermatitis herpetiformis wird sich dabei, wenn nur ihre übrigen Charakteristika vorhanden sind, trotzdem leicht feststellen lassen. Wegen dieser Charakteristica werden auch mechanische Bullosen, selbst wenn bei ihnen der Nachweis der mechanischen Genese schwer ist, nicht häufig mit der Dermatitis herpetiformis in differentialdiagnostische Erwägungen kommen. Daß das aber dennoch möglich ist, beweisen verschiedene Angaben in der Literatur (Handford, Stühmer) sowie ein sehr sonder-

[1]) Außer diesen gibt es noch chemisch, aktinisch usw. bedingte Blasen.



barer und symptomatologisch noch ungeklärter Fall, den Zweig publiziert hat, und den ich auf dem Hamburger Dermatologenkongreß persönlich untersuchen konnte.

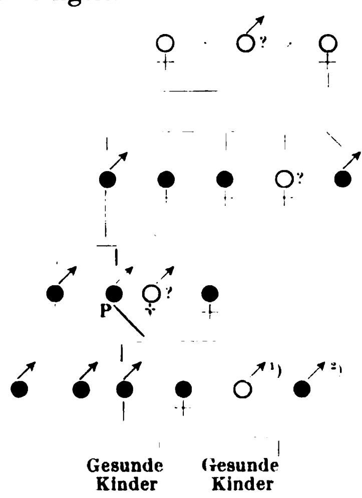
Es handelt sich um einen etwa 45 jährigen Vater mit seinem etwa 17 jährigen Sohn. Es sollen noch 12 andere Familienmitglieder durch 4 Generationen erkrankt sein. Als ich die beiden Patienten sah, bestanden am Körper Bläschen bzw. Residuen davon in so charakteristischer herpetiformer Anordnung, daß fast jeder der vorbeigehenden Dermatologen schon aus der Entfernung sagte: Das ist eine Dermatitis herpetiformis. Es bestanden aber außerdem an den Füßen und besonders an den Fingern und Händen Blasen, deren mechanische Genese als zweifellos gelten dürfte. Diese mechanischen Blasen waren aber fast nur bei dem Sohn vorhanden; der Vater erzählte mir, daß die Blasenbildung an den Händen in den letzten Jahren nachgelassen hätte. Dementsprechend war es mir nicht möglich, durch Provokationsversuche das Bestehen einer Bullosis mechanica bei dem Vater sicherzustellen, zumal ich ihn nicht lange genug nach dem Versuch beobachten konnte. Bei dem Sohne dagegen gelang es mir an 3 Stellen nach 17—20 Kratzstrichen Blasen auf der Stelle zu provozieren (sie füllten sich im Verlauf von 2 Minuten); das Resultat an einer vierten Stelle blieb zweifelhaft. Das Seltsamste an dem Falle ist nun, daß der Vater mir erzählte, die Blasen am Stamm kämen ohne nachweisbare mechanische Ursache in Schüben (zeitweise viele Blasen, dann wieder längere Intervalle), während an den Händen die Neigung zur Blasenbildung dauernd bestehe.

Der Fall ist schwer zu verstehen. Erstens werde ich Zweifel in die Zuverlässigkeit der anamnestischen Angaben nicht los. Zweitens ist es nicht ausgeschlossen, daß auch mechanische Blasen schubweise auftreten können (nach stärkerer Bewegung); aber die Anordnung bleibt sonderbar. Ein sorgfältiger Nachtrag zu der interessanten Arbeit Zweigs wäre dankenswert. Handelt es sich um eine typische Bullosis mechanica simplex, dann müßte sich bei näherem Zusehen die von mir erhobene Anamnese als irrig erweisen. Handelt es sich um eine Dermatitis herpetiformis mit symptomatischer Bullosis mechanica, dann müßte man erwarten, daß die Neigung zu mechanischer Blasenbildung an den Händen in ihrer Intensität synchron mit den Blasenschüben am Körper wechselt. Handelt es sich aber um eine dauernd gleichmäßige Bullosis mechanica simplex der Hände und Füße und um rezidivierende, sicher nicht mechanisch bedingte, herpetiforme Blaseneruptionen am Stamm, so läge der sehr bemerkenswerte Fall einer tatsächlichen Kombination zweier sonst nur isoliert angetroffener Hautleiden vor. Die Aufgabe wäre dann, festzustellen, ob auch die anderen befallenen Familienmitglieder an dieser seltsamen Kombination leiden, wodurch eine ätiologische Zusammengehörigkeit dieser beiden Leiden im vorliegenden Falle sich würde beweisen lassen.

Auch in der auf dem Kongreß stattfindenden Diskussion wurde keine Einigkeit über die Diagnose erzielt. Mehrere Redner wiesen die Diagnose Dermatitis herpetiformis wegen der ausgesprochenen Erblichkeit zurück. Wie schon erwähnt, gehört ja der Kongenitalismus zu den



wichtigsten Kennzeichen der autonomen Bullosis mechanica. Ebenso aber, wie dieses Kriterium bei der Bullosis mechanica fehlen kann (Fälle von Bullosis mechanica tarda[?], Bullosis mechanica toxica und neurotico-traumatica), scheint es auch umgekehrt Fälle zu geben, die das Symptomenbild der Dermatitis herpetiformis darbieten, und die trotzdem kongenital, ja sogar idiotypisch bedingt sind. Das wurde schon auf dem Kongreß von Jadassohn betont unter Hinweis auf einen in unserer Klinik beobachteten Fall. Wegen der differentialdiagnostischen Bedeutung, die diesem Fall zukommt, will ich deshalb hier kurz auf ihn eingehen.



[1]) 32jährig, bisher nie krank.
[2]) Mit dem Leiden geboren.

Es handelt sich um einen 65jährigen, fettleibigen, akademisch gebildeten Mann, der angibt, seit seinem 5.—6. Lebensjahr an einem Ausschlag zu leiden, der nicht selten ganz verschwindet, nach einiger Zeit aber stets rezidiviert. Der Ausschlag war bald auf dem Kopf und an den Augenrändern, bald am Hals bald an Unterbauch- und Leistengegend lokalisiert, in der Jugend mehr an der oberen, später mehr an der unteren Körperhälfte. Zweimal trat nach innerem Gebrauch von Jodpräparaten ein akuter Schub des Leidens auf. Über besondere Beschwerden wird nicht geklagt.

Befund. An Hals, Achselhöhlen, rechter Brustseite, rechtem Oberschenkel, an Hodensack und Inguinalgegend taler- bis handgroße Herde von stellenweise konfluierenden Knötchen und Bläschen, die zum Teil mit Krusten oder Schuppen bedeckt sind. Stellenweise zentrale Abheilung. Einzelne Herde, besonders der an der rechten Brustseite, ähneln in der Anordnung sehr einem Herpes. Auch sonst finden sich am Körper und auf dem Kopfe unregelmäßig verstreute kleine, trocken-papulöse oder nässend-vesikulöse, mit Borken bedeckte Krankheitsherde. Während der Beobachtung im Krankenhaus traten mehrmals ca. erbsengroße, manchmal gruppierte Blasen am Bauch und in der Lendengegend auf, einmal am Rande des alten inguinalen Herdes. Keine Eosinophilie im Blut und im Blaseninhalt. Kein Nikolsky. Innere Organe gesund.



Die Anamnese des Kranken, die Herr Kollege Wiener aufgenommen hat, ergab, daß das gleiche Leiden bei seinem Vater und noch bei 10 anderen Mitgliedern seiner Familie bestand (vgl. den vorstehenden Stammbaum). Davon, daß auch der Großvater krank gewesen sei, ist dem Patienten nichts bekannt. Das Leiden soll manchmal schon in der Kindheit, einmal sogar angeboren, bei anderen Behafteten jedoch erst im Alter von 20—30 Jahren aufgetreten sein. Bei allen Erkrankten gab es ganz anfallsfreie Zeiten, die mit leichteren oder schwereren Attacken abwechselten. — Eine in unserer Klinik vorhandene alte Krankengeschichte von dem Bruder des Patienten scheint dessen Aussagen zu bestätigen.

In diesem Falle erwies sich also ein Leiden, das symptomatologisch am ehesten der Dermatitis herpetiformis zugezählt werden muß, als erblich, und zwar anscheinend dem dominanten Modus folgend. Übrigens ist schon von Thilliez ein Fall von Dermatitis herpetiformis bei 3 Geschwistern (2 ♂ und 1 ♀) beschrieben worden. Der noch weiter zurückliegende Fall Unnas (3 Brüder und 1 Halbbruder) scheint mir diagnostisch nicht ganz sicher. Auch Neißer hat mitgeteilt, daß er die Dermatitis herpetiformis bei mehreren Kindern derselben Familie beobachtet habe, und bei einem in unserer Klinik aufgenommenen 10 jährigen Mädchen mit typischem Krankheitsbild besteht Blutsverwandtschaft der Eltern (allerdings nur entfernteren Grades: Großvater väterlicherseits und Urgroßmutter mütterlicherseits waren Geschwister); das sind Indizien, die den Verdacht auf das Vorkommen rezessiver Erblichkeit erwecken können.

Das Moment der Erblichkeit, wie es in unserem Fall in die Erscheinung tritt, genügt aber nicht ohne weiteres, um die Diagnose Dermatitis herpetiformis, bei der es sich um eine symptomatologische Einheit handelt, hinfällig zu machen. Wir dürfen nicht in den Fehler Blumers verfallen, der die Epidermolysis unter anderem deshalb mit der Hämophilie in einen engen ätiologischen Zusammenhang bringen wollte, weil beide in ausgeprägter Weise erblich sind. Eine so schematische Einteilung allein nach dem Gesichtspunkt der Ätiologie verträgt die Pathologie nicht.

Noch schwieriger als die Abgrenzung der Bullosis mechanica von der Dermatitis herpetiformis ist ihre Abgrenzung vom chronischen Pemphigus. Die wichtigsten diagnostischen Kriterien des Pemphigus sind 1. die Entstehung nicht mechanisch bedingter Blasen, 2. das Fehlen des kongenitalen Moments („erworbene" Krankheit), 3. die prognostisch ernste Bedeutung, 4. das absolute Fehlen einer erkennbaren Ursache. Nun gibt es aber Fälle, die in allen 4 Punkten mit Ausnahme des ersten vom Bilde des typischen Pemphigus abweichen. Sie sind also wie die Epidermolyse kongenital und prognostisch quoad vitam günstig; ihr Verlauf ist nicht, wie Darier vom Pemphigus sagt, „unerbittlich progressiv". Die Abgrenzung dieser klinisch relativ gut charakterisierten Gruppe von der Bullosis mechanica einerseits, vom Pemphigus anderer-



seits, ist bisher noch nicht versucht worden. Trotz der Seltenheit dieses Krankheitsbildes glaube ich aber, daß wegen seiner großen prinzipiellen Bedeutung eine Abtrennung aus der vorläufig uferlosen Pemphigusgruppe ebenso berechtigt ist, wie die in den letzten Dezennien nicht ohne Widerspruch mancher Autoren erfolgte Abtrennung der Dermatitis herpetiformis. Wie Jarisch sagt, kann es „den Fortschritt nur fördern, wenn man, so lange uns der Einblick in das Wesen der „Pemphiguserkrankungen“ noch verwehrt ist, versucht, aus dem gesamten Pemphigusmateriale gewisse klinische Typen herauszuheben und zu konstruieren und dadurch das Studium der Symptomatologie zu fördern“.

Das Leiden, um dessen Aufstellung es sich handelt, hat mit dem chronischen Pemphigus die spontane (d. h. nicht traumatische) Blasenbildung gemein, und unterscheidet sich von ihm durch seine kongenitale Natur und seinen nicht progressiven Verlauf. Hierin, in seiner quoad vitam im allgemeinen guten Prognose, besteht — genau wie bei der Dermatitis herpetiformis (vgl. Neißer) — die Wichtigkeit der diagnostischen Abtrennung dieses Leidens von den schweren Pemphiguskrankheiten. Ich möchte es deshalb auch nicht als Pemphigus (mit irgendeinem Adjektivum) bezeichnen, sondern unpräjudizierlich als Bullosis, und zwar als Bullosis spontanea congenita. In dieser Bezeichnung kommt auch der Punkt zum Ausdruck, in dem sich das Leiden andererseits von der Bullosis mechanica unterscheidet: die nicht mechanisch bedingte Genese seiner Blasenausbrüche.

So tiefgreifend auch dieser Unterschied in theoretischer Hinsicht ist, so schwer kann es in der Praxis sein, ihn sicherzustellen. Die erste Frage, die sich aufdrängt, ist die: Kommen bei der typischen Epidermolyse spontane Blasen vor? Ich glaube auf Grund der Eindrücke, die ich bei den 4 von mir untersuchten Fällen von Bullosis mechanica dystrophica gewonnen habe, daß diese Frage im allgemeinen wohl verneint werden darf.

Die Entscheidung, ob eine vorhandene Blase mechanisch oder spontan ist, läßt sich nur durch die Anamnese treffen. Die Anamnese aber ist trügerisch. Ich habe von intellektuell sehr aufgeweckten Epidermolysis-Patienten über Blasen, deren mechanische Bedingtheit man mit Bestimmtheit behaupten konnte (z. B. über der Achillessehne nach ungewohntem Stiefeltragen, über dem Großzehengrundgelenk nach ungewohntem längeren Spaziergang), mehrmals die Versicherung bekommen, daß sie „von allein“ entstanden seien. Besonders schwierig erscheint mir der Nachweis der mechanischen Bedingtheit bei Blasen, die am Stamm lokalisiert sind; denn sie brauchen wahrscheinlich doch durchaus nicht immer an der Stelle des Kragens, der Hosenträger

oder des Korsettes zu sitzen (z. B. als Folge von Kratzen, Reiben, Anlehnen usw.).

Die negative Anamnese besagt also bezüglich der spontanen Entstehung einzelner Blasen bei einem Epidermolytiker nicht viel. Ebenso ist aber auch das zuweilen berichtete Auftreten in Schüben mit Vorsicht zu bewerten. Wenn deutliche Schübe bei einem Patienten auftreten, der ruhig im Bett liegt, so ist die Sachlage freilich relativ klar. Zuweilen wurde aber von Epidermolytikern berichtet, die „Blasenschübe" nach vermehrter Arbeit (z. B. nach Schlosserarbeit an den Händen) bekamen. Hier wird man gewiß trotzdem die mechanische Genese der Blasen zugeben, da das, was hier „in Schüben" auftritt, in erster Linie ja eben die (Blasen provozierende) Arbeit ist. Man muß aber auch an die Möglichkeit denken, daß Blasenschübe bei den Epidermolytikern dadurch vorgetäuscht werden, daß die Disposition zur mechanischen Blasenbildung bei ihnen zu verschiedenen Zeiten verschieden groß ist.

Sehr bekannt ist ja, daß bei der typischen Bullosis mechanica die Blasen in vielen Fällen im Sommer zahlreicher auftreten als im Winter. Das kann den Eindruck von Blasenschüben hervorrufen. Die Ursache für dieses Phänomen kann man in der im Sommer vermehrten körperlichen Bewegung sehen; man kann aber auch, was mich wahrscheinlicher dünkt, die Annahme machen, daß durch die in der warmen Jahreszeit vermehrte Durchfeuchtung der Haut die Disposition zur mechanischen Blasenbildung gesteigert wird (Beziehungen zur Hyperidrosis). Eine recht häufig beobachtete Erscheinung ist das Nachlassen der Epidermolysisneigung mit dem Alter, also anscheinend gleichzeitig mit der Abnahme des Turgors. Sonst sind mir keine wesentlichen Tatsachen bekannt, die für einen Wechsel in der Disposition bei Epidermolytikern sprechen würden. Payne glaubt, daß die Epidermolysis in ihrer Schwere zum Teil vom Zustand der allgemeinen Gesundheit abhänge. Königstein fand, daß nach interner Zufuhr von Calciumsalzen die willkürliche Provokation von Blasen nicht mehr gelang, während sonst keine Änderung im Krankheitszustand des Patienten erfolgt war. Balzer und Alquier berichten, daß die Provokation, die anfangs leicht gelang, später schwerer möglich war. In dem oben von mir beschriebenen Fall, noch ausgesprochener aber in demjenigen, welchen ich gleich noch beschreiben will, war ein in kürzeren Zwischenräumen wechselndes Verhalten den Provokationsversuchen gegenüber festzustellen. Ob solche Schwankungen in kürzeren Perioden bei der typischen Bullosis mechanica überhaupt vorkommen, ist ungewiß; die aphoristischen Angaben Königsteins und Balzer et Alquiers können keinen Aufschluß geben. Sollte es sich, was ich für möglich halte, mit der Zeit herausstellen, daß die kurzfristigen Schwankungen



in der Disposition zur Blasenbildung bei der typischen Bullosis mechanica nicht gefunden werden, dann hätten wir damit ein neues Mittel gewonnen, um manche symptomatische und manche nichtmechanische Fälle von den autonomen mechanischen Blasenausschlägen differentialdiagnostisch abzutrennen.

Kommt man mit der Anamnese nicht vorwärts, so kann man zur Differentialdiagnose zwischen mechanischem und spontanem Blasenausschlag das Provokationsverfahren anwenden. Ist es positiv, so ist zwar das Vorliegen einer Bullosis mechanica gesichert; es kann sich dabei aber um eine Form handeln, die nur ein sekundäres Symptom bei einer spontanen Bullose ist: der positive Provokationsversuch schließt also das Vorliegen einer spontanen Blasenerkrankung nicht aus. Umgekehrt könnte man glauben, daß der negative Ausfall der Provokation einen bestehenden Blasenausschlag als spontan erweist. In praxi ist dem aber nicht so; der Grund hierfür liegt in der enormen Unvollkommenheit unserer Provokationsmethoden.

Nicht alle Autoren, die Fälle von Bullosis mechanica publiziert haben, machen Angaben über die Möglichkeit der Blasenprovokation. Bei der Mehrzahl der ausführlicher beschriebenen Fälle wird aber betont, daß es gelang, durch Reiben bzw. durch Kneifen Blasen hervorzurufen. Über die Technik finden wir nur aphoristische Angaben: über die Zeit, die nötig gewesen ist (1 oder 5 Minuten Reiben), über den Ort, an dem gerieben wurde (Unterarm, Fußrücken usw.), über den Gegenstand, der zur Provokation Verwendung fand (rauhes Handtuch, Gazetupfer, trockene Watte, Thermometerhülse, Fingerkuppe, Fingernagel). Bei solchen kurzen Angaben ist ein Vergleich der Provokationsresultate untereinander oder gar mit Kontrollversuchen am Normalen nicht möglich. Ich habe schon in einer früheren Arbeit ausgeführt, wie schwierig hier die Verhältnisse liegen; ich habe damals auch einen Fall von absolut typischer Bullosis mechanica dystrophica beschrieben, bei dem eine erhöhte Provokationsmöglichkeit nur an den Stellen nachzuweisen war, an denen noch Residuen früherer Blasen vorhanden waren. (Ähnliche Befunde teilen Bettmann, Grünfeld, Nobl, Rusch mit, während Kaniky und Sutton die ehemals befallenen Stellen im Gegenteil besonders immun fanden.) Ich sprach deshalb damals die Vermutung aus, daß die angewandten Provokationsverfahren eine qualitativ andere Wirkung haben müßten als diejenigen Traumen, welche für gewöhnlich die Blasen entstehen lassen. Wegen all dieser Schwierigkeiten sind die Angaben über negative Erfolge von Provokationsversuchen bei Epidermolysis mit großer Vorsicht zu bewerten, und sie dürfen, zumal detaillierte Angaben über die Methodik ja fehlen, nicht dazu führen, auf die Diagnose Bullosis mechanica, wenn sie nur sonst berechtigt ist, ohne weiteres Verzicht zu leisten (vgl. die Fälle



von **Petrini**, **Naegeli**, **Swoboda**, **Mendes da Costa** [?], **Stühmer** [?], **Wende 1904** [?]).

Eigentlich hat bisher überhaupt nur ein einziger Punkt der Provokationstechnik eine spezielle Beachtung gefunden: das ist das **Nikolskysche Symptom**. Die Verwirrung aber, die in der Epidermolysisliteratur hierüber herrscht, ist eine gute Illustration dafür, wie vorsichtig man mit der Bewertung von Angaben über Blasenprovokation sein muß. Der „Nikolsky", „le phénomène de l'écorchement facile de la couche cornée", ist nach manchen Autoren bei der Epidermolysis bullosa „stets", nach anderen nur „manchmal" vorhanden. Einige Autoren prüfen das Symptom „durch kräftiges Reiben", andere gerade dadurch, daß „leichtes Reiben mit dem Finger genügt". Nach **Darier** besteht das **Nikolsky**sche Phänomen darin, daß man „durch festes Aufpressen der Fingerkuppe auf die Haut des Kranken" die Hornschicht ablösen und zur Seite schieben kann. Die speziellen Kennzeichen, auf deren Vorhandensein **Nikolsky-Lindstroem** bei seinem Symptom Wert legte („le tissu sous-jacent est complètement pâle, sans traces d'exsudation"), werden von keinem Autor besonders beachtet.

Bei diesen, bisher noch nirgends eingehend gewürdigten Schwierigkeiten, welche die Anamnese der Blasenentstehung und das Problem der mechanischen Blasenprovokation bieten, ist es eine undankbare Aufgabe, durch Studium der Literatur sich ein Urteil darüber zu bilden, ob das Symptomenbild der „Bullosis spontanea congenita" schon öfter beobachtet worden ist. Wenn man die Zusammenstellung unklarer Epidermolysisfälle liest, die **Luithlen** in seiner ausgezeichneten Darstellung gegeben hat, erscheint dieser neue Krankheitstypus durch Beobachtungen schon leidlich gestützt. Bei Einsicht in die Originale ergibt sich jedoch, daß die Beschreibung der Autoren fast nirgends ausreicht, um eine Kenntnis aller diagnostisch wesentlichen Symptome zu vermitteln. Das möchte ich an denjenigen Fällen, die hier in erster Linie in Betracht kommen, kurz auseinandersetzen.

Zuerst sind eine Reihe von Fällen zu erwähnen, die als Epidermolysis bullosa veröffentlicht sind. — **Adrian** beschreibt einen 18jährigen Bauern mit kongenitalem, mechanisch bedingtem, von Dystrophien gefolgtem Blasenausschlag, bei dem die Blasen oft auch „spontan", am Körper gelegentlich „schubweise", aufgetreten sein sollen. Provokation durch Kneifen gelang. Aus derartig kurzen anamnestischen Angaben (es handelt sich um einen Demonstrationsfall) möchte ich nicht das Recht ableiten, von der Diagnose einer typischen Bullosis mechanica dystrophica abzugehen. — **Bukowsky** berichtet über einen 17jährigen Mann, der erst im Alter von 14 Jahren eine dystrophische Epidermolyse bekam (Narben, Milien, Nageldystrophien). Nach dem Vorgange **Köbners** wird dieser Fall wegen der fehlenden Heredität und wegen des späten Auftretens von verschiedenen Autoren als Pemphigus angesehen. Es entstand aber nie eine spontane Blase; die Provokation gelang leicht. Zudem wissen wir heute, daß bei den **dystrophischen**



Epidermolysen recht häufig familiäres Auftreten fehlt. Es handelt sich also symptomatologisch um einen sehr klaren Fall von Bullosis mechanica tarda. — Unsicher bleibt die Beurteilung des Falles von Klausner. Die Epidermolyse war kongenital und führte zu Narben. Sie war seltsamerweise nur an den Hautfalten, den Schultern und der Schleimhaut lokalisiert. Die Nageldystrophien sollen seit der Geburt bestanden haben; in einem gewissen Widerspruch hierzu steht, daß zwei (nicht symmetrische) Fingernägel völlig normal waren, was für eine wirklich angeborene Nagelanomalie sehr auffallend wäre. Provokationsversuche durch „Reiben" waren erfolglos, an der Schleimhaut des Mundes jedoch durch Einsetzen stumpfer Haken positiv. Die Frage der traumatischen Blasenentstehung ist also nicht zu entscheiden. — Der Fall von Mendes da Costa ist ein Unikum wegen seiner Ätiologie; es handelt sich, wie ich in einer früheren Arbeit dargelegt habe, um eine rezessiv-geschlechtsgebundene Erbkrankheit. Es besteht ein kombiniertes Krankheitsbild (Hypotrichosis, Akrocyanose, Wachstumsanomalien u. a.). Die Blasen sollen im allgemeinen sehr vereinzelt, ohne erkennbare Ursache entstanden sein. „Kneifen und Reiben" war erfolglos. Es ist also möglich, daß das Symptomenbild der Bullosis spontanea congenita vorliegt (nichttraumatische Blasen, kongenital, benigner Verlauf); die Entstehungsweise der Blasen ist aber zu kurz abgefertigt, um ein bestimmtes Urteil zu ermöglichen. Der Autor spricht sich gegen die Diagnose Epidermolysis aus. — Auch die Fälle Stühmers gehören beide zu den seltenen, als Epidermolysis publizierten Fällen, die provokationsnegativ waren. Den ersten Fall, ein $1^1/_4$ jähriges Mädchen, das nur kurz unter Beobachtung stand, möchte ich trotz des negativen Erfolges von Kneifen, Schlagen und Reiben noch am ehesten für eine typische Epidermolysis dystrophica halten (immer Stellen betroffen, die häufigen Insulten ausgesetzt waren, Milien, beginnende Nageldystrophie). Der zweite Fall bleibt völlig ungeklärt. Im Gegensatz zu den negativen Provokationsversuchen stehen auch hier die präzisen Angaben über die Lokalisation der Blasen an Stellen, die mechanischen Insulten ausgesetzt waren. Atypisch für dystrophische Epidermolysis ist besonders das Fehlen von Nagelveränderungen. — Königstein demonstrierte einen 23jährigen Mann, der früher als Pemphigus diagnostiziert worden war. Bei ihm bestanden seit dem 17. Lebensjahr Blasen am Hals und an den vorstehenden Knochenpartien. Charakteristische Atrophien an Hand- und Fingerrücken, Knien und Ellbogen. Angaben über die Nägel fehlen. Das Allgemeinbefinden war offenbar gut. Provokation gelang sehr leicht. Also anscheinend eine tardive Bullosis mechanica.

Unter zweifelhafter Diagnose wurden die Fälle von H. Fox und Mac Kee demonstriert. Der Patient von Fox war ein 2jähriges Kind, die Blasen bestanden seit der 6. Woche an Händen, Füßen und Gesicht. Das Allgemeinbefinden war offenbar gut. Die Blasen waren angeblich nicht traumatisch, doch spricht gegen die Sicherheit dieser Angabe die Lokalisation sowie der Umstand, daß drei von den Diskussionsrednern den Fall für eine Epidermolysis bullosa erklärten. — Bei Mac Kees Patienten hatte das Leiden (anscheinend nicht kongenital) hinter den Ohren begonnen. An den Händen und Füßen entstanden Blasen auf kleine Druckverletzungen. Es bestand eine Atrophie der Haut an den Händen. Schleimhaut beteiligt. Bedeutende Gewichtsabnahme. Anscheinend also ein Pemphigus mit sekundärer Bullosis mechanica.

Übrig bleiben die Fälle, die nicht als Epidermolysis publiziert sind, und die wegen des angenommenen oder behaupteten Fehlens des mechanischen Moments bei der Blasenentstehung von den Autoren (z. B. von Luithlen) größtenteils im Sinne unserer Bullosis spont. cong. aufgefaßt wurden. — v. Dürings Fall wurde schon erörtert. — Bei Hutchinsons „familiärem Pemphigus" scheint



es sich um typische Epidermolysis dystrophica gehandelt zu haben. — Hebras „erblicher Pemphigus" wird, da über traumatische Genese nichts bekannt ist, von Kaposi und Luithlen im Sinne unserer Bullosis spont. cong. aufgefaßt, während nach Lessers Ansicht das traumatische Moment wohl nur übersehen wurde; er spricht den Fall als Epidermolysis an. — Bei dem Fall Marshalls muß die sichere Entscheidung, ob Bullosis mechanica oder Bullosis spontanea vorlag, offen bleiben. Für Epidermolysis dystrophica spricht das Auftreten bei Geschwistern, der Kongenitalismus, die Nageldystrophie, die besondere Disposition schon befallen gewesener Stellen, das gute Allgemeinbefinden und schließlich die Diskussionsbemerkung Pernets, daß er den Fall für eine milde Epidermolysis halte; dagegen spricht die Subfebris während der „Attacken" und die Bemerkung Crockers, daß seiner Ansicht nach die Nagelaffektion ohne Zusammenhang mit den Blasen entstanden sei. Über eventuelle mechanische Genese der Blasen fehlt jede Angabe. — Der Fall von Duhring, der mir im Original nicht zugänglich war, begann auch kurz nach der Geburt, die Blasen ließen Narben, Atrophien und Nagelstörungen zurück. Über das traumatische Moment scheint nichts angegeben zu sein. Trotzdem muß man wohl mit der Möglichkeit rechnen, daß es vorhanden gewesen ist. — Ebenso liegt der Fall von Roach: kongenital, stets unverändert im Verlauf, Nageldystrophien, gutes Allgemeinbefinden. Lokalisation des Leidens nicht genau angegeben (behaarter Kopf, oberer Teil des Gesichts und Palmae frei). Da mechanische Entstehung der Blasen weder behauptet noch bestritten wird, darf man sie wohl nicht so sicher ausschließen, wie es Luithlen tut.

Alle bisher aufgezählten Fälle sind also nicht genügend ausführlich berichtet, um aus ihnen die Existenz der „Bullosis spont. cong." ableiten zu können. Sicherere Befunde bieten dagegen die Fälle von Nicolas et Favre und von J. Hoffmann.

Der Fall von Nicolas et Favre wurde von den Verfassern unter die Ichthyosis bullosa eingereiht. Das Leiden war kongenital. An einzelnen Stellen, besonders an den Extremitäten, war die Haut „ichthyotisch": leicht verdickt (?), chagriniert, schuppend, pigmentiert, granuliert (?). An den „ichthyotischen" Stellen war die Desquamation sehr stark, darunter war die Haut glatt, rosa, feucht; die abgekratzten Schuppen sind feucht, etwas weich, wie fettig (!). Die Blasen entstehen angeblich gern auf Traumen, doch auch spontan. Sie treten in Schüben auf mit fast vollständigen Remissionen. Sie befallen besonders die Extremitäten, weniger das Abdomen; eine Bevorzugung der Beuge- oder Streckseiten besteht nicht (!). Palmae, Plantae und Nägel sind frei, ebenso die Schleimhäute. Das Allgemeinbefinden ist gut. Es besteht starke Polydipsie (angeblich 5—6 l Wein und 2—3 l Wasser täglich); zu Zeiten nicht vermehrter Harnausscheidung sollen die Blasenschübe möglicherweise vermindert sein. Großvater, Tante und Onkel des Patienten sollen das gleiche Leiden haben (Mutter und 2 Brüder gesund); der Onkel soll 8—10 l Flüssigkeit täglich trinken.

Der Fall von J. Hoffmann betrifft einen 36jährigen Mann. Das Leiden war angeblich bei der Geburt vorhanden; seither war Patient nie ganz frei. Die Blasen entstanden kontinuierlich, täglich wurden neue angetroffen; sie heilten mit Pigmentierungen und weißlichen Atrophien. Selbst vorsichtiges Reiben löste sofort eine Epidermisschicht, unter der es dann stark näßte. Doch entstanden Blasen auch ohne traumatische Veranlassung. Die Blasen waren über die ganze Körperoberfläche verstreut, im Gesicht und am behaarten Kopf selten; nur der Penis war frei. Die Mundschleimhaut war beteiligt. Nägel teils dystrophisch,



teils fehlend; alle Haare, besonders das Kopfhaar spärlich. Der Urin hat normales spezifisches Gewicht; Fieber besteht nicht, die Temperatur ist eher subnormal. Als Besonderheit kommt nun noch hinzu eine erschreckende Magerkeit mit Muskelatrophie (besonders Schultergürtelmuskulatur; Deltoideus vollkommen funktionsunfähig; nur Kau- und Bauchmuskulatur kräftig), Muskelkontrakturen, Ankylosen und Ptosis der Oberlider. Seit 12 Jahren werden die Arme dünner und schwächer, seit 10 Jahren die Beine; jetzt kann Patient allein weder stehen noch gehen, ist ganz auf fremde Hilfe angewiesen. Während des Krankenhausaufenthalts besserte sich der Ernährungszustand, doch erlag der Patient ein paar Jahre später einer kopiösen Lungenblutung (Phthise ?). Die Eltern waren gesund; 4 jüngere Geschwister kamen angeblich mit demselben Ausschlag zur Welt, starben aber, ohne daß der Ausschlag verschwunden wäre, im 2.—3. Lebensjahr. — Die Muskelatrophien und Ankylosen hält Hoffmann für Begleit- und Folgeerscheinungen der allgemeinen Abmagerung; eine Erkrankung des Rückenmarks ist nicht wahrscheinlich, da keine Ataxie, keine Muskelsinnstörungen, normale Reflexe und keine Entartungsreaktion bestehen; nur die galvanische und faradische Erregbarkeit ist herabgesetzt.

Diesen Fällen aus der Literatur schließt sich ein Fall an, der an unserer Klinik beobachtet wurde.

Es handelt sich um einen 13jährigen hageren, grazil gebauten, blassen, intelligenten Schüler, dessen ältere Schwester gesund ist, während sein jüngerer Bruder an genau derselben Hautkrankheit litt wie der Patient und im Alter von 11 Jahren an einer Nierenentzündung starb. Eltern gesund und nicht blutsverwandt. Patient bekam am 3. Lebenstag Blasen in der rechten Achselhöhle, die unter Puder abheilten. Mit 3 Monaten kam der erste starke Blasenschub, und seither wiederholten sich solche Schübe in jedem Jahre mehrmals. Kein Jucken. Ab und zu traten auch im Munde Blasen auf. Der Mutter fiel auf, daß Blasen oft an den Stellen auftraten, an denen sich der Knabe stieß oder schlug. Im Laufe des ersten Jahres verlor Patient sämtliche Finger- und Zehennägel. Kuren mit Lebertran, Calcium, Arsen, Jodbäder, Quarzbestrahlungen brachten keine Besserung.

Befund. Haare mittelblond, schlicht; Iris braun. Auf dem behaarten Kopf, an Nacken, Schultern, Rücken und Extremitäten mit besonderer Bevorzugung von Händen und Füßen, Ellbogen und Knien verstreute, bis handtellergroße Herde von meist circinärer Form, glattem gerötetem Zentrum und oft austernschalenähnlichen Krusten am Rand, an dessen Saum die Epidermis nicht selten blasenartig abgehoben ist. Über die ganze Körperoberfläche verstreut, besonders an den Mundwinkeln, Hand- und Fußrücken, depigmentierte rundliche oder unregelmäßig begrenzte Narben. Narbenstränge an den Nates. Palmae und Plantae mitbefallen. Sämtliche Finger- und Zehennägel fehlen; an einigen Fingern sitzen an ihrer Stelle kleinlamellöse Schuppen; Nagelfalz und Nagelbett sind verstrichen. Die Endphalangen der Finger sind kolbig aufgetrieben, lividrot verfärbt (Abb. 3).

Blutbefund normal, nie ausgesprochene Eosinophilie; WaR. negativ. Nervensystem und innere Organe o. B. Adrenalin- und Atropinreaktion schwach, Pilocarpinreaktion mäßig stark; auffallend geringe Steigerung des Blutzuckerwertes nach 100 g Traubenzucker bzw. 1 mg Adrenalin; Anfang und Ende der Blutgerinnung erheblich verzögert. Untersuchung des Serums auf Abbaufermente: Niere 7,74; Schilddrüse 8,82 (Hirsch-Jena). Nierenprüfung durch Wasserversuch: gute Funktionsfähigkeit.

Die Bildung wasserheller, sich rasch infizierender und mit dicken, schmutzigbraunen, oft terrassenförmigen Borken heilender Blasen dauerte kontinuierlich



an; täglich traten einzelne neue Blasen auf. Doch verstärkte sich die Blasenbildung zeitweise zu richtigen Blasenschüben, die im allgemeinen mit deutlicher, wenn auch nur subfebriler Erhöhung der Temperatur und meist, wenn auch nicht ausnahmslos, mit einer Verminderung der sonst normalen Harnmenge einhergingen.



Abb. 3.

(Dieses Symptom war auch schon den Eltern des Knaben aufgefallen.) Einmal traten unter einem Pastenverband reichlich Blasen auf. Gelegentlich konnte traumatische Entstehung von Blasen beobachtet werden: einmal in der Ellenbeuge, an der Stelle der Blutentnahme (Folge des Abreibens mit Benzin?), ein anderes Mal am oberen Rande eines fest um den Unterschenkel gewickelten Zink-

leimverbandes. Bei Verbänden konnten die gewöhnlichen Kautschukheftpflaster nicht verwendet werden, da bei dem Versuch, sie abzulösen, meist eine Epidermisschicht mit abriß. Die dann freiliegende Hautstelle war nicht gerötet und ohne besondere Feuchtigkeit; bald kam es aber an ihr zu einer starken Exsudation und zur Bildung oft rupioider Krusten, deren Abheilung 14 Tage und länger brauchte. Wegen dieser Schwierigkeiten konnte ich die Versuche mit Canthariden-pflaster nicht fortführen, trotzdem bei dem ersten Versuch (24. II.) der Patient schon nach halb so langer Zeit reagiert hatte wie die sechs Kontrollen. Die mechanischen Provokationsversuche waren erfolgreich am 5. II. nach 21, 36, 11, 66, 32 bzw. 45 Kratzstrichen, ergaben also keine sehr deutlich erhöhte Neigung zu mechanischer Blasenbildung; am 23. II. erfolgte jedoch die Blasenbildung bereits nach 1, 1, 2, 3, 2, 3 bzw. 2 Kratzstrichen. Die „Urtica mechanica" war dabei deutlich. Ich stellte nachträglich fest, daß am 5. II. eine relativ ruhige Zeit war, während der 23. II. mitten in eine Periode reichlicher, mit Subfebris verbundener Blasenausbrüche fiel. — Biopsie wurde verweigert.

Diese drei Fälle können zwar nicht genügen, um das Problem der Bullosis spontanea congenita zu lösen, aber doch, um es aufzustellen. Um Epidermolysen kann es sich nicht handeln; das gleichmäßige Befallensein von Beuge- und Streckseiten und das Auftreten in Schüben mit fast vollständigen Remissionen bei Nicolas et Favre, das kontinuierliche Auftreten auch nichttraumatischer Blasen bei dem fast unbeweglichen Patienten Hoffmanns (Angaben über die spezielle Lokalisation fehlen leider!), das absolut einwandfreie Auftreten in mit leichtem Subfebris verbundenen Schüben trotz viele Monate langer Bettruhe bei unserem Patienten: dies alles beweist, daß trotz der sekundär vorhandenen Bullosis mechanica symptomatica in erster Linie ein nicht mechanisch bedingter Blasenausschlag vorliegt. Schwerer ist die Abgrenzung vorläufig gegen den Pemphigus. Theoretisch könnte man fragen, ob differentialdiagnostisch nicht auch ein zufällig kongenital beginnender typischer Pemphigus in Betracht kommt. Aber eine progressive Entwicklung des Leidens liegt anscheinend in keinem der Fälle vor, der Verlauf ist trotz der beobachteten Schübe in ausgesprochener Weise kontinuierlich, die Prognose quoad vitam ist bei Nicolas und Favre zweifellos günstig, die Ursache der bei dem Patienten Hoffmanns bestehenden Abmagerung, die sich während des Krankenhausaufenthaltes besserte und die so schwere Folgeerscheinungen gehabt haben soll, wie wir sie selbst vom Pemphigus nicht kennen, bleibt rätselhaft; in unserem eigenen Falle berechtigt der gleichmäßig schwankende Verlauf, die Prognose günstig zu stellen; festlegen kann man sich allerdings bei der Unkenntnis, in der wir über das vorläufig noch nie systematisch ins Auge gefaßte Krankheitsbild sind, damit nicht. Der Bruder unseres Patienten scheint an den Folgen einer Nephritis gestorben zu sein, bei den 4 Geschwistern von Hoffmanns Fall ist über die Ursache des Todes nichts angegeben.

Das Symptomenbild, welches wir als Bullosis spontanea congenita

aufgestellt haben, existiert also zweifellos. Sein Nachweis ist jedoch schwer, da die differentialdiagnostisch wichtigsten Symptome bisher von den Autoren zu wenig beachtet wurden, um die Rekonstruktion dieses Syndroms aus den in der Literatur niedergelegten Fällen ohne weiteres zu ermöglichen. Der Aspekt und die Entwicklung des Leidens, vielleicht auch seine Ätiologie, zeigt bei den einzelnen Fällen große Verschiedenheiten. Bemerkenswert ist bei 2 Fällen der wahrscheinliche Zusammenhang mit Störungen in der Ausscheidung des Urins, in unserem Fall der scheinbar günstige allgemeine Verlauf trotz der subfebrilen Attacken.

Zum Schluß möchte ich, gleichsam als Disposition der vorstehenden Arbeit, eine schematische Übersicht über die Symptomatologie der Blasenausschläge anfügen, wie sie sich uns durch die klinische Analyse der selbstbeobachteten und der in der Literatur beschriebenen Fälle ergeben hat:

Autonome Bullosis mechanica:

Bull. mech. simplex
Bull. mech. dystrophica
Bull. mech. tarda,
Bull. mech. neurotica et toxica.

Symptomatische Bullosis mechanica:

bei Toxidermien,
bei bullösen Dermatosen,
bei Atrophien,
bei Keratosen.

Bullosis spontanea multiformis [recidivans], (s. Dermatitis herpetiformis Duhring.)

Bullosis spontanea congenita (s. pemphigoidea).

Pemphigus.

Literatur.

Berücksichtigung fanden nur die namentlich zitierten Autoren. Bezüglich Adrian, Balzer et Alquier, Beatty, Blumer, Bukowsky, C. Fox, Goldscheider, Grünfeld, Herzfeld, Klausner, Linser, Mendes da Costa, Petrini, Peyne, Török, Wende sei auf das Literaturverzeichnis Sakaguchis verwiesen.

Alpar, Fall von Ichthyosis localis. palm. et plant. (Dem.) 1899. (Zit. nach Gassmann, Ichthyosis usw. Wien 1904.) — Bennet, Ichthyosis palmaris et plantaris. Austr. med. gaz. 1893, S. 344. — Besnier, Ichthyose à poussées bulleuses. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1889, S. 578. — Besnier, Diskussionsbemerkung. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1, 9. 1890. — Bettmann, Mißbildungen der Haut. Jena 1909. — Bettmann, Epidermolysis bullosa, in: Rieckes Lehrbuch der Hautkr. 4. Aufl. 1918. — Bloch, Diskussionsbemerkung.



Arch. f. Dermatol u. Syphilis **117**, 885. 1914. — Brocq, Pemphigus, in: La Pratique dermatologique **3**. Paris 1902. — Buschke, Diskussionsbemerkung. Dermatol. Wochenschr. **70**, 107. 1919. — Du Castel, Kératose palmaire et plantaire. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1900, S. 64. — Crocker, Dis. of the skin. III. Aufl. **1**, 252. London 1903. — Darier, Grundriß der Dermatologie. Berlin 1913. — Duhring, Congenital chron. pemphigus. Intern. clinics **3**, 254. II. Ser. 1893 (zit. nach Luithlen). — Duhring, Pemphigus in a woman of nine years' duration. Brit. journ. of dermatol. **9**, 341. 1897. — v. Düring, Ichthyosis mit pemphigoiden Eruptionen. Dermatol. Wochenschr. **15**, 608. 1892. — Ehrmann u. Fick, Kompendium der speziellen Histopathologie der Haut. Wien 1906. — Fordice, Wiederkehrender Blasenausbruch. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **122**, 12. 1918. — H. Fox, Fall zur Diagnose: Chronischer Blasenausschlag bei einem Kind von 2 Jahren. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **122**, 545. 1918. — T. Fox, Notes of unusual or rare forms of skin disease. IV. — Congenital ulceration of skin (two cases) with pemphigus eruption and arrest of development generally. Lancet 1879, I, 766. — Hallopeau, Sur une dermatose bulleuse infantiles avec cicatrices indélébiles, kystes épidermiques et manifestations buccales. Bull. de la soc. franç. de dermatol. **1**, 3. 1890. — Handford, zit. nach Bowen, Journ. of cut. dis. **16**, 261. — Hardy, Diskussionsbemerkung. Bull de la soc. franç. de dermatol. **1**, 9. 1890. — Hebra-Kaposi, Lehrbuch der Hautkrankheiten **1**. 677. 2. Aufl. Erlangen. 1874. — Hoffmann, Dermatologische Mitteilungen. 2. Hereditärer chronischer Pemphigus. Münch. med. Wochenschr. 1895, S. 73. — Hutchinson, nach Luithlen. — Jadassohn, Familiäre Blasenbildung auf kongenitaler Basis usw. 9. Kongr. der Dtsch. Dermatol. Ges. 1907, S. 381. — Jadassohn und Lewandowsky, Keratosis disseminata circumscripta. Iconogr. Dermatol. Wien-Berlin 1906. Tab. VI. — Jarisch, Die Hautkrankheiten. Wien 1908. — Köbner, Bemerkungen zur neueren Literatur über Epidermolysis bullosa hereditaria. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **70**, 125. 1904. — Königstein, Pemphigus vulgaris oder Epidermolysis bullosa. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**, 349. 1920. — Lindstroem, Trois nouveaux cas du pemphigus foliacé de Cazenave. Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1898, S. 401. — Luithlen, Epidermolysis bullosa hereditaria (Köbner), in: Mraçeks Handbuch der Hautkrankheiten **1**, 738. Wien 1902. — Lenglet, Dyskératores congénitales et leurs associations morbides. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1903, S. 369. — Mac Kee, Pemphigus oder Epidermolysis bullosa (?); Arsenverfärbung. (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **122**, 13. 1918. — Marshall, Two cases of congenital pemphigus. (Dem.) Arch. of dermatol. **12**, 170. 1900. — Martius, Konstitution und Vererbung. Berlin 1914. — Naegeli, Epidermolysis bullosa hereditaria. (Dem.) Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 115. — Neisser-Jadassohn, Krankheiten der Haut, in: Schwalbe-Ebsteins Handbuch der praktischen Medizin. Stuttgart 1901. — Nicolas et Favre, Sur un cas de pemphigus chronique congénital et familial à forme d'ichthyose bulleuse. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1906, S. 705. — Nikolsky, s. Lindstroem. — Pernet, zit. nach Sakaguchi. — Roach, Note on an interesting case of pemphigus. Lancet 1899, S. 88. — Rosenthal, Koinzidenz von Epidermolysis bullosa mit Dermatitis herpetiformis. Dermatol. Wochenschr. **70**, 193. 1920. — Sakaguchi, Über die Epidermolysis bullosa hereditaria: Köbner, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**, 381. 1915. — Siemens, Zur Klinik, Histologie und Ätiologie der sog. Epidermolysis bullosa traumatica (Bullosis mechanica), mit klinisch-experimentellen Studien über die Erzeugung von Reibungsblasen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134**, 454. 1921. — Siemens, Über rezessiv-geschlechtsgebundene Vererbung bei Hautkrankheiten. Arch. f. Dermatol.



u. Syphilis. **136**, 69. 1921. — Silbley, Diskussionsbemerkung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **122**, 734. 1918. — Spiegler, Pemphigus chronicus, in: Mraçeks Handbuch der Hautkrankh. II. Wien. 1905. — Startin, s. Crocker. — Stühmer, Über Epidermolysis bullosa congenita (Dystrophia cutis spinalis congenita). Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **126**, 568. 1919. — Thilliez, De la dermatite herpétiforme de Duhring chez l'enfant. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1896. S. 1477. — Tièche, Demonstr. Schweiz. med. Wochenschr. 1918, S. 14. — Unna, Über die Duhringsche Krankheit und eine neue Form derselben. Dermatol. Wochenschr. **9**, 97. 1889. — Vidal, Lésions trophiques, d'origine congénitale à marche progressive. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1889, S. 577. — Wise and Lautman, Epidermolysis bullosa, beginning in adult life: the acquired form of the disease. Journ. of cut. dis. **33**, 441. 1915. — Zweig, Über einen Fall von Epidermolysis bullosa hereditaria. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**, 1. 1918.

Über die Wirkung des Salvarsans auf Warzen.

(Heilung durch intradermale Salvarsaninjektion.)

Von

Hermann Werner Siemens.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Breslau [Direktor: Geheimrat Jadassohn].)

(Eingegangen am 29. September 1921.)

Seitdem wir wissen, daß die Warzen eine von einem filtrierbaren Erreger hervorgerufene Infektionskrankheit sind, und daß die Verrucae planae nicht selten auf Arsen reagieren, lag es nahe, die Wirkung des Salvarsans, das man in den letzten Dezennien wohl bei allen Infektionskrankheiten versucht hat, auch bei den Warzen zu studieren. Die bisher darüber bekannten Tatsachen waren nicht ermutigend. Zwar hat Loeb 1913 mitgeteilt, daß er bei 3 Fällen von Verrucae planae (und bei 1 Fall von Lichen Vidal) überraschende Heilerfolge durch intramuskuläre bzw. intravenöse Injektion von 0,26 Altsalvarsan bis 0,6 Neosalvarsan gesehen hat; aber seither sind in dieser Richtung keine neuen Publikationen erschienen. Auch fiel an unserer Klinik bei den vielen Patienten und Patientinnen, die Salvarsankuren durchmachen, eine Wirkung solcher Kuren auf zufällig vorhandene Warzen (vulgäre und plane) bisher nie auf. Eine Einwirkung des Salvarsans auf Verrucae vulgares wurde überhaupt noch nicht beobachtet; selbst in einem der Loebschen Fälle, in dem außer den planen Warzen im Gesicht Verrucae vulgares der Finger bestanden, zeigten diese letzteren keine Spur von Reaktion, so daß Loeb daraus den Schluß zieht, daß die Verrucae vulgares mit den Verrucae planae wahrscheinlich nichts zu tun hätten, sondern als Affectio sui generis zu betrachten seien.

Angesichts dieser völlig ungeklärten Verhältnisse kam mir die Idee, der Frage nach der Wirkung des Salvarsans auf Warzen dadurch näher zu treten, daß ich versuchte, das Salvarsan direkt auf die Warzen einwirken zu lassen. Ich spritzte deshalb eine entsprechend verdünnte Neosalvarsanlösung (0,15 : 40 bis 0,15 : 15 Neosalvarsan in physiologischer NaCl-Lösung) mit einer 1 ccm Pravazspritze in die Warzen ein und infiltrierte mit $1-1^1/_2$ Teilstrichen die Warzen bzw. das unter ihnen befindliche Gewebe.

Im ganzen wurden 34 Fälle behandelt, von denen 10 aus der weiteren Beobachtung fortblieben. Von den übrigen 24 konnten 11 Fälle bis zu einem end-



gültigen Resultat verfolgt werden. Von diesen, ebenso wie von den anderen 13 Fällen wurden viele in mehreren Sitzungen zu wiederholten Malen und an verschiedenen Efflorescenzen behandelt. Von den 11 bis zu Ende beobachteten Fällen waren schließlich 9 geheilt, 2 unbeeinflußt; bei den 9 geheilten Fällen hatte stets eine einmalige Einspritzung genügt, die beiden ungeheilten hatten auf zweimalige Einspritzungen nicht reagiert. Von den 13 nicht zu Ende beobachteten Fällen waren am Ende der Beobachtung 4 zum Teil geheilt, 5 gebessert, 4 unverändert. Unter den Fällen, die ganz oder zum Teil geheilt waren, war einer mit 1 proz. Lösung, 3 mit 0,15 : 20 und 9 mit 0,15 : 40 gespritzt worden. In 4 Fällen wurde zweimal in die gleiche Verruca injiziert; in zwei von diesen Fällen wurde beobachtet, daß die Warze, die auf die erste Einspritzung nicht reagiert hatte, auf die Wiederholung der gleichen Einspritzung hin verschwand; der dritte Fall lag entsprechend, doch war hier bei der zweiten Einspritzung eine stärkere Konzentration des Mittels verwendet worden; im vierten Fall war die Warze 3 Monate nach der ersten Injektion größer und succulenter geworden, während sie sich 3 Monate nach der zweiten Injektion an ihrer Oberfläche mit dicken Hornmassen bedeckt hatte.

Die Schmerzhaftigkeit der Salvarsaneinspritzungen war unbedeutend. In 8 Fällen wurde nichts notiert, 24 mal wurde angegeben, daß keine Schmerzen bestanden hatten, 7 mal ist vorübergehendes Brennen vermerkt, nur 5 mal wurde über Schmerzen geklagt, die zweimal 1—2 Stunden, 3 mal bis zum Abend bestanden hatten. In zweien der letztgenannten Fälle hatte es sich um ziehende Schmerzen gehandelt, die in dem einen Fall sogar bis in die Schulter ausgestrahlt haben sollen. In den 3 schmerzhaftesten Fällen war mit verschiedenen Lösungen (0,15 : 15, : 20 und : 40) behandelt worden.

Zweimal wurde an der behandelten Warze eine Rötung beobachtet, die wochenlang bestand; bei 3 anderen Fällen zeigte die Basis der Warze in den Tagen bzw. Wochen nach der Injektion einen blauroten bis schmutzig-braunroten Saum. 3 mal konstatierte ich längere Zeit nach der Behandlung keinen Rückgang, sondern eine Vergrößerung und ein Weicherwerden der Warze, einmal nach der zweiten Spritze die Entwicklung harter Hornmassen. Die Heilung ging in mehreren Fällen so vor sich, daß die Warze weicher und lockerer wurde, schließlich die im Zentrum vorhandenen mosaikartigen Bröckel herausfielen, und der nun noch übriggebliebene scharfe Rand allmählich abflachte. Unter den geheilten Warzen befanden sich zwei stark papillomatöse, in den anderen Fällen handelte es sich um Verrucae vulgares aller Größen und Arten. Von den zwei Verrucae-planae-Fällen wurde einer geheilt, der andere blieb unbeeinflußt.

Das Endresultat der Heilung war in den meisten Fällen so, daß die Stelle der Warze gar nicht mehr oder nur mit Mühe infolge noch vorhandener geringer Unregelmäßigkeiten des Hautreliefs wiedergefunden werden konnte. In ein paar Fällen war das beobachtete Endresultat eine stecknadelkopfgroße, platte, glänzende (in einem Fall mit Akrocyanose deutlich cyanotische) Stelle oder ein ganz flaches, Verruca-plana-ähnliches Plättchen. Einmal blieb eine geringe Pigmentierung zurück.

Die Zeit, die zur Heilung nötig war, war in den einzelnen Fällen sehr verschieden, im Durchschnitt auffallend lang. Im schnellst heilenden Fall betrug sie 10 Tage, am häufigsten 6 Wochen, ein paarmal dehnte sie sich bis zu 4 Monaten aus. In manchen, später geheilten Fällen war nach 8 Tagen bis selbst nach 5 Wochen noch keine sichere Veränderung zu sehen.

In mehreren Fällen verschwanden gleichzeitig mit den behandelten Warzen die unbehandelten, ein Phänomen, das ja auch andere Autoren schon oft beschrieben haben.



In 6 Fällen spritzte ich zur Kontrolle einzelne Warzen mit 1 proz. Acid. arsenicosum-Lösung. Bei dem ersten dieser 6 Fälle verschwand die Salvarsanwarze, während die Arsenwarze unverändert blieb. Im zweiten Fall zeigte die Arsenwarze gleichfalls keine Veränderung, im dritten waren beide Arsenwarzen nach 3 Monaten deutlich abgeflacht, während die Salvarsanwarzen und die unbehandelten Warzen keine Änderung zeigten. Die übrigen 3 Arsenfälle entzogen sich meiner Beobachtung. Nach der Arseninjektion klagten 3 der Patienten über stärkeres Brennen.

Ich suchte die Wirkung des Salvarsans auch auf Molluscum contagiosum, Psoriasis und sekundärsyphilitische Maculae und Papeln festzustellen, brach aber die Versuche wieder ab, da ich bei den ersten von mir in dieser Richtung behandelten Fällen nichts von einer Einwirkung sah.

Aus früheren Versuchen wissen wir, daß in dem therapeutischen Verhalten auf Arsen und Quecksilber bei interner Anwendung (White) eine Analogie besteht zwischen den planen Warzen einerseits, der Syphilis andererseits (Jadassohn). Es hat sich ferner ergeben, daß das Quecksilber (intern) gelegentlich auch auf vulgäre Warzen wirkt (Ziegler), was wir vom Arsen noch nicht wissen. Aus meinen Versuchen geht nun hervor, daß auch das Salvarsan (lokal) harte Warzen zum Schwinden bringen kann. Dadurch scheint, die Spezifität der Wirkung vorausgesetzt, die interessante, die therapeutischen Reaktionen betreffende Analogie zwischen den harten Warzen und der Syphilis um ein weiteres Moment bereichert.

Allerdings wird durch meine Versuche noch nicht einwandfrei bewiesen, daß die Wirkung des Salvarsans auf die Warzen eine spezifische ist. Erfahrungsgemäß reagieren Warzen gelegentlich auf die allerverschiedensten Maßnahmen; nach Ritter genügt auch eine entzündliche Hyperämie, um Warzen zu beseitigen. Meine Versuche müssen also nach der Richtung erweitert werden, daß man zur Kontrolle intraverrucale Injektionen mit anderen entzündungserregenden Lösungen macht. Auch wäre es nötig, die von mir begonnenen Versuche mit Acidum arsenicosum fortzusetzen. Trotzdem läßt sich vielleicht schon jetzt für eine spezifische Wirkung des Salvarsans die Tatsache anführen, daß die entzündlichen Erscheinungen (Schmerzen, Rötung) im allgemeinen gering und daß sie bei manchen positiv reagierenden Fällen überhaupt nicht konstatierbar, bei anderen negativ reagierenden relativ ausgesprochen waren. Bemerkenswert ist, daß die Erfolge in den einzelnen Fällen (sogar gelegentlich bei den einzelnen Warzen desselben Patienten) so außerordentlich verschieden waren, daß man daran denken könnte, in Analogie zu den bekannten Fällen „salvarsanresistenter Syphilis" von „salvarsanresistenten Warzen" zu reden. Der Umstand, daß gelegentlich sogar die einzelnen Warzen desselben Patienten auffallend verschieden reagierten, muß allerdings dazu veranlassen, den Grund dieser Salvarsanresistenz zum Teil einfach in Verschiedenheiten der lokalen Verhältnisse zu suchen.





Was die praktische Bedeutung der von mir festgestellten Salvarsanwirkung anlangt, so läßt sich auch hierüber noch nichts Abschließendes sagen. In einigen meiner Fälle erfolgte die Heilung so schmerzlos und glatt, daß man die Methode bei diesen Fällen retrospektiv geradezu als die der Wahl hätte bezeichnen können. Von vornherein ist das aber nicht möglich; das liegt einmal daran, daß wir die Vermeidung von Schmerzen bei dieser Methode noch nicht sicher in der Hand haben, und zweitens an der Unzuverlässigkeit der Wirkung im einzelnen Falle. Es ist nicht ausgeschlossen, daß beide Übelstände sich durch eine genauere Erforschung der richtigen Methodik (Konzentration und Menge der Injektionsflüssigkeit, Tiefe der Injektion usw.) und eine eventuelle schon vorher mögliche Erkennung und Ausscheidung der salvarsanresistenten Fälle noch weitgehend abstellen lassen, und daß dann die Salvarsanbehandlung der harten Warzen auch mit breiterer Indikation anwendbar wird. Bei der Unannehmlichkeit und Schwierigkeit, welche die Behandlung speziell multipler größerer Warzen macht, würde die Erreichung dieses Zieles sicher als ein Fortschritt begrüßt werden.

Literatur.

Jadassohn, Verrucae planae. (Dem.) Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte. 1917. Nr. 51. — Loeb, Erfahrungen mit Ehrlichs Dioxy-diamido-arsenobenzol (606). Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 30. — Loeb, Heilung der Verrucae planae durch Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 168. — Ritter, Zur Entstehung und Behandlung der Warzen. Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 439. — White, The use of mercury in verrucae planae. Journ. of cut. dis. **33**, 738. 1915. — Ziegler, Über die Quecksilberbehandlung von Warzen (und spitzen Kondylomen). Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 332.

Stammbaum einer Ichthyosisfamilie nebst Bemerkungen über die Vererbungsart der Ichthyosis.

Von

San.-Rat Dr. **Leven** (Elberfeld).

(Eingegangen am 11. Oktober 1921.)

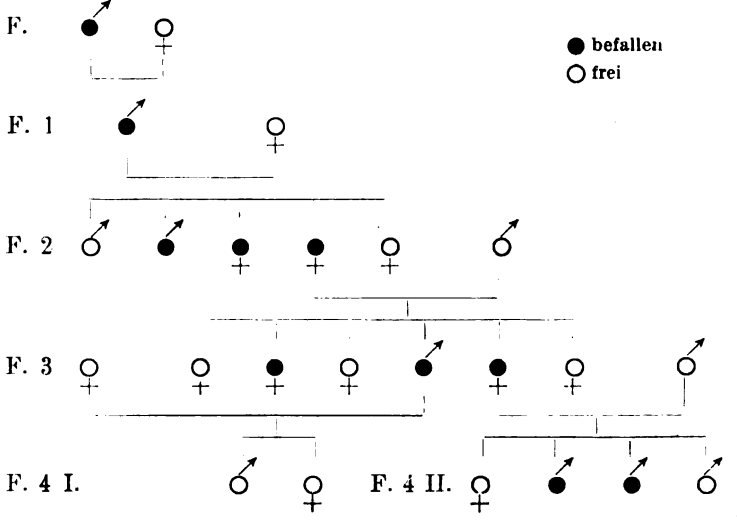
Die Ichthyosis vulgaris gehört zu den vererbbaren Hautkrankheiten; über die Art der Vererbung ist noch nicht viel und nichts Sicheres bekannt. H. W. Siemens bezeichnet sie in seiner „Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungspathologie" als „zum Teil dominant, zum Teil recessiv?" und spricht sich in einer Arbeit über „Vorkommen und Bedeutung der gehäuften Blutsverwandtschaft bei den Dermatosen" (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **132**) dahin aus, daß die von Thibierge bei diesem Leiden angenommene erhöhte Belastung mit elterlicher Blutsverwandtschaft, die ja das Kennzeichen recessiver Vererbung ist, nicht bewiesen sei. Man finde nach Gaßmann in einem Viertel der Fälle das gleiche Leiden bei Vorfahren und Nachkommen, in einem weiteren Fünftel nur bei Geschwistern, bei dem Rest solitär. Recessive Vererbung kommt also nach Siemens höchstens für einen Teil der Fälle von I. v. in Betracht. Weil nun bei dem in Rede stehenden Leiden recessive Vererbung nur bei einer Minderzahl der Fälle in Frage kommt, trennt der genannte Autor dasselbe von der Ichthyosis foetalis (Keratosis diffusa connata), da bei diesem Leiden der Nachweis erbracht sei, daß es sich recessiv vererbt. Die Ménea usche Ansicht, daß Ichthyosis vulgaris und Ichthyosis foetalis wesensgleiche, nur graduell verschiedene Prozesse seien, wird von S. abgelehnt.

In einer weiteren Arbeit über „Recessiv-geschlechtsgebundene Vererbung bei Hautkrankheiten" (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **136**) erörtert S. dann mit Bezug auf die bekannte von Tilesius beschriebene Familie Lambert die Frage, ob es sich bei der Ichthyosis um eine geschlechtsgebundene oder geschlechtsbegrenzte Vererbung handelt. Die Geschlechtsbindung ist ausgeschlossen, da bei ihr eine Vererbung vom Vater auf den Sohn nicht vorkommen kann und gerade bei dieser Familie sich das Leiden in mehreren Generationen vom Vater auf den Sohn vererbt hat. Auch die Annahme einer geschlechtsbegrenzten Vererbung bei der Familie L. weist Siemens als auf zu unsicherer Grundlage beruhend zurück.



In bezug auf die Einzelheiten der geschlechtsgebundenen und geschlechtsbegrenzten Vererbung verweise ich auf die angegebenen Siemensschen Arbeiten und will zur Erleichterung des Verständnisses nur kurz die Siemenssche Definition anführen. „Die geschlechtsgebundene Vererbung von Krankheiten kommt dann zustande, wenn eine pathologische Erbanlage in der geschlechtsbestimmenden Erbeinheit, also in den Geschlechtschromosomen, lokalisiert ist. Bei der geschlechtsbegrenzten Vererbung handelt es sich dagegen um eine Erbanlage, die nicht in der geschlechtsbestimmenden Erbeinheit lokalisiert ist, deren Manifestation nur durch die geschlechtsbestimmende Erbeinheit beeinflußt wird. Hier sind also die betreffenden Erbanlagen zwar über beide Geschlechter gleich verteilt (im Gegensatz zur geschlechtsgebundenen Vererbung!), vermögen sich aber bei einem der Geschlechter nur schwer oder gar nicht zu äußern. Ist die Geschlechtsbegrenzung eine totale oder absolute, so ist ausschließlich das eine Geschlecht manifest erkrankt, ist sie eine partielle oder relative, so äußert sich das Leiden bei dem einen Geschlecht nur leichter, ist also bei ihm (in verschiedenem Grade) häufiger als bei dem anderen Geschlecht."

Ich habe nun vor kurzem Gelegenheit gehabt, den Stammbaum einer Ichthyosisfamilie aufzunehmen und bin auf die Vererbungsverhältnisse etwas näher eingegangen, weil ich dieselben im Anschluß an den Stammbaum erörtern möchte.



Die vorstehende Zeichnung zeigt zunächst, daß es sich um Kranke handelt, deren Erbanlagen-Paarlinge verschieden sind; dabei ist der krankhafte Paarling dominant gegenüber dem gesunden, d. h. er überdeckt diesen und das Individuum ist manifest krank. Die dominante Natur der krankhaften Anlage geht aus der direkten Vererbung hervor. Es ist ja das Kennzeichen für die Dominanz, daß die Erbkrankheit in jeder Generation auftritt. Bei recessiv-erblichen Krankheiten wird, falls die Erbanlagenpaarlinge verschieden sind — Heterozygotie — der kranke Paarling vom gesunden überdeckt, und der Kranke ist äußerlich gesund. Nur wenn beide Paarlinge die krankhafte

Anlage haben — Homozygotie — ist der Träger manifest krank. Bei recessiv-erblichen Leiden haben wir die direkte Vererbung nur dann, wenn die krankhafte Veranlagung bei beiden Eltern vorhanden ist. Es sind dann folgende Fälle möglich:

I. Ein Partner homozygot, der andere heterozygot: die Hälfte der Kinder ist manifest krank.

II. Beide Partner heterozygot: $^1/_4$ der Kinder manifest krank.

III. Beide Partner homozygot: Alle Kinder manifest krank.

Die Vererbungsformel, nach welcher der Stammbaum zu deuten ist, ist folgende: $k'g \times gg = k'g + k'g + gg + gg$ (k = krank, g = gesund; der Strich oben bedeutet dominant). Die Krankheitsanlage ist also bei dem einen Partner heterozygot vorhanden, wie sich aus der ungefähr gleichen Zahl von Gesunden und Kranken in den einzelnen Generationen ergibt; Die Gesamtzahl der Kranken bzw. Gesunden in den f_1-, f_2-, f_3- und f_4-Generationen ist überhaupt die gleiche. Wäre die krankhafte Anlage homozygot vorhanden gewesen, so müßten bei dominantem Charakter derselben alle Descendenten krank sein.

Wollte man im vorliegenden Falle ein recessives Leiden annehmen, so wäre dies nur möglich unter Zugrundelegung sehr unwahrscheinlicher Verhältnisse. Zu einer gleichen Anzahl von Kranken und Gesunderscheinenden kann, wie schon oben gesagt, ein recessives Leiden nur dann führen, wenn der eine Partner homozygot, also auch manifest krank, und der andere heterozygot, äußerlich gesund wäre. Ist es nun im allgemeinen schon bei einem so seltenen Leiden, wie es die Ichthyosis darstellt, recht unwahrscheinlich, daß eine solche Paarung stattfindet, so wäre es geradezu im höchsten Maße gezwungen anzunehmen, daß dies viermal der Fall gewesen sein sollte. Lediglich bei dem kranken Manne der f_3-Generation läge die Möglichkeit einer recessiven Vererbungsart vor, da die beiden Kinder bis jetzt gesund geblieben sind. Aber dieses Zahlenverhältnis ist zu klein, um daraus Schlüsse zu ziehen, und die Unwahrscheinlichkeit zu groß angesichts der besprochenen Verhältnisse in den anderen Generationen. Daß nun zwei mit derselben recessiven Erbanlage Behaftete zur Ehe zusammenkommen, wird sich im allgemeinen bei selteneren Leiden wie der Ichthyosis nur bei Heiraten unter Blutsverwandten ereignen. Angesichts des vorliegenden Stammbaumes müßte sich dies viermal ereignet haben, was gewiß im äußersten Maße unwahrscheinlich ist.

So ist also die Annahme eines recessiven Leidens im vorliegenden Falle höchst unnatürlich und gezwungen, diejenige der dominanten hingegen höchst wahrscheinlich, ja geradezu selbstverständlich.

Was nun weiter die Frage der Geschlechtsbindung anbetrifft, so liegt eine solche in meinem Falle, wie aus dem Stammbaum hervorgeht,



auf keinen Fall vor, da ja bei Geschlechtsgebundenheit eine Vererbung vom Vater auf den Sohn nicht vorkommt. Ebenso fällt die Annahme einer totalen Geschlechtsbegrenzung fort, weil bei ihr nur ein Geschlecht manifest krank ist, bei meinem Stammbaum aber beide Geschlechter beteiligt sind. Und schließlich ist auch eine beschränkte Geschlechtsbegrenzung nicht anzunehmen, weil die Verteilung der Kranken unter den beiden Geschlechtern eine fast gleiche ist: 5 ♂ : 4 ♀.

Fasse ich das Ergebnis der Stammbaumanalyse zusammen, so spricht dasselbe für die beiden Siemensschen Annahmen. Es zeigt erstens, daß, wenn überhaupt, dann doch nur für einen Teil der Fälle bei Ichthyosis vulgaris ein recessiv-erbliches Leiden vorliegen kann und spricht zweitens dafür, daß die Ichthyosis vulgaris von der Ichthyosis foetalis ihrem Wesen nach verschieden ist, die Richtigkeit der Siemensschen Angabe vorausgesetzt, daß die Ichthyosis foetalis ein recessiv erbliches Leiden ist. Schließlich geht aus dem Stammbaum hervor, daß bei den in ihm aufgeführten an Ichthyosis leidenden Personen weder eine Geschlechtsbindung noch eine totale Geschlechtsbegrenzung vorliegt, mit größter Wahrscheinlichkeit auch keine beschränkte Geschlechtsbegrenzung.

Nachtrag bei der Korrektur: In den verschiedenen Generationen liegt nach Angabe meines Patienten keine Blutsverwandtenehe vor; auch sind mit Ausnahme der f_2-Generation Männer und Frauen aus verschiedenen Orten. Der Ort, dem das Ehepaar der f_2-Generation und aus den anderen Generationen noch 4 Personen entstammen, ist eine kleine Landgemeinde, in der nach Mitteilung meines Patienten, der selbst aus diesem Orte ist, außer in seiner Familie keine Ichthyosisfälle sind. Auch diese Momente, die ich der Vollständigkeit halber noch anführe, sprechen gegen ein recessiv-erbliches Leiden.

Beitrag zur Spontanheilung der plastischen Induration der Corpora cavernosa penis[1]).

Von
Priv.-Doz. Dr. **Otto Sachs.**

(Eingegangen am 16. Oktober 1921.)

In der Literatur liegen Beobachtungen vor, nach welchen trotz Anwendung aller gebräuchlichen therapeutischen Maßnahmen nicht nur Mißerfolge, sondern auch weitere Ausbreitung der plastischen Indurationen zu verzeichnen waren. Andererseits sind Fälle von Finger, Riehl, Neisser, Schäffer, Sachs, Callomon u. a. beschrieben worden, die ohne jede Therapie oder nur nach wenig eingreifender Behandlung (Karlsbader Kur, Jodkali, selbst nach einer Milchtrinkkur) eine vollständige Rückbildung der plastischen Induration zeigten.

Bekanntlich haben alle bisherigen therapeutischen Bestrebungen zur Heilung der plastischen Induration, abgesehen von den wenigen Fällen von Galewsky und Hübener, Buschke, Delbanco, Dreyer, Galewsky und Weiser im Sinne einer teilweisen oder vollständigen Rückbildung der platten- und knotenförmigen Infiltrate, zu keinem Erfolge geführt. Das Interesse für das Krankheitsbild der plastischen Induration wird noch dadurch gesteigert, daß mit der plastischen Induration vergesellschaftet — allerdings in wenigen Fällen — die Dupuytrensche Contractur gemeinsam in Erscheinung tritt. Plastische Induration und Dupuytrensche Contractur bei einem gichtfreien Individuum ist ein Beweis für die klinische und anatomische Zusammengehörigkeit der genannten sklerosierenden Fascitiden, deren gemeinsame Ursache uns zwar derzeit noch unbekannt, aber weder in Allgemeinerkrankungen, wie Gicht usw., noch großen Traumen zu suchen ist (R. O. Stein). In Übereinstimmung mit anderen Autoren, wie Finger, Jadassohn, Schäffer, Sachs, Neumark, R.O.Stein, Callomon, Zislin, Martenstein, Bründle u. a., legt diese Koinzidenz den Gedanken nahe, daß die genannten sklerosierenden Fascitiden ätiologisch zusammengehören und auf eine gemeinsame Ursache zu beziehen sind.

Wichtig sind die bereits erwähnten Beobachtungen über Spontanheilungen von plastischen Indurationen. Der von Callomon schon in der Publikation vom Jahre 1910 (Med. Klinik 1910, Nr. 13) als Fall IV gekennzeichnete Kranke mit

[1]) Auszugsweise vorgetragen auf dem V. Kongreß der deutschen Gesellschaft für Urologie, Wien, 30. September 1921.

seinen unnachgiebigen Indurationen und seinen eigenartig schweren Funktionsstörungen in Form profuser Blutungen beim Coitus, die auf Schleimhautruptur des in der Erektion stark abgeknickten Penis beruhten, zeigte zwei Jahre später nahezu völlige Spontanheilung. Die knorpelharte, etwa $1^1/_2$ cm breite Verhärtung, die im Schwellkörper spangenartig die Urethra umklammert hatte, war so gut wie geschwunden und nur noch als fast pergamentdünner, lamellöser Rest abtastbar. Diesen Schwund konnte Callomon nach weiteren 5 Jahren in vollkommenstem Maße beendet finden; die Funktion war wieder hergestellt, die Deviation bei Erektion angeblich ganz geschwunden, Schmerzen und Blutungen intra coitum nie wiedergekehrt. Hier liegt das seltene Vorkommnis der Spontanheilung vor, und zwar einer Dauerheilung ohne Rezidiv.

Bei einem zweiten 44jährigen Manne, der wegen heftiger Schmerzen beim Beischlaf mit den charakteristischen Knoten und plattenförmigen Einlagerungen im Schwellkörper zur Beobachtung kam, sich aber weder innerlich noch örtlich irgendwie behandeln ließ, war schon nach 3 Monaten ein partieller Rückgang der Indurationen einwandfrei feststellbar.

Dem von Callomon bereits geäußerten Zweifel bezüglich des von Delcroix de Coster publizierten Falles von völligem Schwinden der Indurationen nach Tuberkulinbehandlung innerhalb $3^1/_2$ Monaten kann ich mich nur vollständig anschließen. Entweder liegt hier eine Fehldiagnose oder eine Spontanheilung vor.

Als ich nun 7 Patienten mit plastischen Indurationen zur Kontrolle einberufen habe, bin ich bei 6 von diesen, von welchen einige bereits seit dem Jahre 1909 in meiner Beobachtung stehen, durch die Tatsache überrascht worden, daß die Indurationen spontan, bei vier Patienten vollständig und bei zweien zum größten Teil geschwunden waren. Unter diesen vier restlos als geheilt anzusehenden Fällen stand einer seit dem Jahre 1911, ein zweiter seit 1913 in meiner Behandlung, zwei andere erst seit dem Jahre 1919 und 1920. Der erste seit 1911 in meiner Beobachtung stehende Patient gibt an, daß die Induration schon nach 2 Jahren vollständig geschwunden war. Bei dem 4. Patienten — seit dem Jahre 1910 beobachtet —, sowie bei dem 5. — seit 1913 in Beobachtung — war die Rückbildung als eine nahezu vollständige zu bezeichnen. Der 7. Patient hatte eine röntgenologisch festgestellte Knocheneinlagerung in seiner 3 cm langen und $1^1/_2$ cm breiten, seit dem Jahre 1910 bestehenden Induration, daher konnte auch eine spontane Involution nicht gut erwartet werden.

Mit dieser Rückbildung der plastischen Induration war auch der Coitus, der früher gar nicht oder nur mit großen Schmerzen ausgeführt werden konnte, wieder möglich geworden. Auffallend erscheint in meinen Fällen die Tatsache, daß in einigen die Indurationen erst nach sehr langer Zeit, z. B. nach 10—11 Jahren, in anderen schon nach 1—2 Jahren zur vollständigen Rückbildung gelangten.

Derartig spontane, vollständige wie teilweise Rückbildungen verdienen, so selten sie sind, besondere Beachtung. Die oftmals durch keine, wie immer geartete Behandlung aufzuhaltende Vergrößerung der Indurationen beweist, daß im Blute Stoffe zirkulieren können, die als „fibroplastische" zu bezeichnen wären. Von diesem Gesichtspunkte aus ist die Nomenklatur der in Rede stehenden Affektion als „plastische Induration" als eine gutgewählte aufzufassen. Diese uns zurzeit noch unbekannten Stoffe scheinen uns, wie die klinische Beobachtung lehrt, eine bestimmte Affinität zum Gewebe der Tunica albuginea der Corpora cavernosa penis und zu den Fascien der Palmar- und Plantaraponeurose zu haben, die zu dem bekannten Krankheits-

bilde der plastischen Induration bzw. Dupuytrenschen Contractur führen kann.

Die spontane Rückbildungsmöglichkeit der Knoten und plattenförmigen Einlagerungen ist eine noch viel zu wenig gewürdigte Tatsache und verdient nach zweifacher Richtung unser Interesse. Dieselbe ist erstens bei der Beurteilung von Heilerfolgen zu berücksichtigen, zweitens gibt sie uns einen Wegweiser ab, daß außerdem im Blute Stoffe zirkulieren müssen, welche einen Abbau dieser Indurationen ermöglichen. Diese „fibrolytischen" Stoffe könnten bei der Behandlung dieser Affektion eine Rolle spielen und einen neuen Weg für die Therapie derselben weisen. Welcher Natur diese Stoffe sind, darüber wissen wir heute noch nichts. Bei einer neuen Behandlungsart müssen wir solche Stoffe einführen, welchen entweder direkt eine fibrolytische Eigenschaft zukommt, oder welche die Bildung fibrolytischer Körper anzuregen imstande sind. Hier hätte die Chemie und die biologischen Hilfswissenschaften ein dankbares Arbeitsfeld.

Ich bin nun von dem Gedanken ausgegangen, eine verdauende Substanz, wie es z. B. eine wässerige Pankreatinlösung darstellt, zur subcutanen Injektion zu verwenden. Als Vorversuch wurde das folgende Experiment im Chemischen Institut der Krankenanstalt Rudolfsstiftung — Vorstand: Hofrat Prof. Dr. Ernst Freund, dem ich für seine liebenswürdige Unterstützung und freundlichen Ratschläge bestens danke — ausgeführt. Es wurde die Tunica albuginea der Corpora cavernosa penis des Rindes abpräpariert und durch eine Woche der Autolyse einer $^1/_{10}$ proz. doppeltkohlensauren Natronlösung unter aseptischen Kautelen überlassen. Von diesem Autolysat wird der Äther verdunsten gelassen und davon $^1/_4$ ccm einer weißen Ratte subcutan injiziert. Dieses Versuchstier hat die Injektion sehr gut vertragen. Einer zweiten Ratte wird die gleiche Quantität von in wässeriger Trypsin- (Pankreatin-) Lösung vollständig verdauter Tunica albuginea des Rindes subcutan eingespritzt. Nach der Injektion war die Ratte matt, hat nicht gefressen, erholte sich aber nach zwei Tagen vollständig.

Bei einem 48jährigen Manne mit einem 15 Jahre bestehenden, sehr derben Knoten nach einer abgelaufenen rechtsseitigen Epididymitis kam es nach sechs subcutanen Injektionen der Verdauungsflüssigkeit (wässerige Trypsinlösung + Tuniga albuginea) zu einer ganz beträchtlichen Verkleinerung des Knotens, so daß von demselben, der ungefähr walnußgroß war, ein kleines, bohnengroßes Knötchen zurückblieb. Als erste Injektion wurde $^1/_4$ ccm dieser Verdauungsflüssigkeit + Tunica albuginea subcutan am linken Vorderarm gegeben, nach der Injektion bildete sich an der Injektionsstelle eine schmerzhafte, mit Rötung einhergehende Schwellung, außerdem bestand Fieber. Nach Ablauf der lokalen Reaktionserscheinungen wurde nach 4 Tagen als zweite Injektion $^1/_2$ ccm, dann in der gleichen Weise $^3/_4$ ccm (zweimal) und schließlich als fünfte und sechste Injektion 1 ccm injiziert.



Dieser Vorversuch beweist, daß es Substanzen gibt, welche zu derben, fibrösen Gewebe eine Affinität haben und dieses elektiv angreifen. Dieser gelungene Vorversuch muntert jedenfalls zu weiteren Versuchen auf, da es sich ja auch um ein einfaches Verfahren handelt.

Wenn der von Delcroix de Coster publizierte Fall tatsächlich eine plastische Induration war, so wäre das völlige Schwinden der Knoten nach Tuberkulinbehandlung innerhalb $3^1/_2$ Monaten vielleicht auf eine Lyse der Knoten durch das Tuberkulin selbst zu beziehen, vielleicht auf eine anregende Wirkung des Tuberkulins zur Bildung von fibrolytischen Stoffen zurückzuführen. Vielleicht spielt außer der spezifischen Komponente beim Tuberkulin die Wirkung des artfremden Eiweißes, der Proteinkörper, auch eine Rolle.

Jedenfalls steht das eine fest, daß wir dem von der Natur vorgezeichneten Weg nachgehen müssen, um die im Blute kreisenden fibroplastischen und fibrolytischen Körper zu erforschen. So wird es uns auch verständlich, daß die plastische Induration ebenso wie die Dupuytrensche Contractur nur die Folge einer sklerosierenden Noxe darstellen.

Vielleicht sind auch die in einigen Fällen mit Thiosinamin, Fibrolysin, Arsen, Jodkali, Karlsbader Kur erzielten Erfolge auf die Bildung von fibrolytischen Substanzen zu beziehen. Röntgen- und Radiumbehandlung (Galewsky und Weiser, Neumark, Buschke, Dreyer, Delbanco, Callomon u. a.) haben ja nur die Zerstörung der Knoten und Infiltrate zum Ziele, können die Proliferation neuer Knoten nicht verhindern, da ja durch diese Therapie die supponierten fibroplastischen Stoffe nicht zerstört werden. Der Mißerfolg bei operativer Entfernung der Knoten, vielmehr das Rezidivieren derselben (Sachs) ist doch wahrscheinlich auf die nach der operativen Entfernung fortdauernde Wirkung der fibroplastischen Substanzen auf die Tunica albuginea zu beziehen. Diesen Mißerfolgen stehen günstige Heilresultate durch operative Entfernung der Knoten in den Fällen von Galewsky und Hübener, Verth und Scheele u. a. gegenüber.

Es soll nun Aufgabe weiterer Studien sein, die fibroplastischen und fibrolytischen Stoffe zu erforschen oder Arzneikörper ausfindig zu machen, welche die Bildung von fibrolytischen Stoffen anregen. Aber auch Versuche mit Extrakten von Verdauungsflüssigkeit (wässerige Pankreatinlösung + Tunica albuginea) wären zur Involution dieser Indurationen anzustellen. Weiter wäre zu untersuchen, ob Verdauungsflüssigkeiten, wie z. B. konzentrierte wässerige Pferdepankreaslösung allein zum Ziel führt, oder ob nicht durch Pankreatinlösung verdaute Tunica albuginea des Rindes oder vom Menschen intensiver, d. h. sensibilisierender wirkt als die Injektion einer konzentrierten wässerigen Pankreatinlösung allein.



(Aus der Dermatologischen Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses, Berlin.
[Dir. Arzt: Prof. Dr. Wechselmann].)

Über den Einfluß des Salvarsans auf die Blutgerinnung.

Von
Dr. **W. Trost,**
Assistenzarzt der Abteilung.

(Eingegangen am 22. Oktober 1921.)

Es ist eine bekannte Tatsache, daß die Gerinnung des Blutes innerhalb wie außerhalb des Körpers unter anormalen Verhältnissen, sei es bei bestimmten Erkrankungen des Organismus, sei es nach dem Verlassen seines natürlichen Behälters, des Blutgefäßsystems, oder durch den Zusatz von irgendwelchen organischen oder anorganischen Stoffen, entweder überhaupt nicht erfolgt oder eine auffallende Hemmung erfährt. Wir wissen, um nur einige Beispiele anzuführen, daß diese biologisch außerordentlich wichtige Eigenschaft des Blutes bei dem so überaus merkwürdigen hereditären und familiären Zustande der Hämophilie fast vollkommen fehlt, und daß unter manchen krankhaften Umständen bei schweren Fällen von Ikterus (Cholämie), Morbus Basedowii und bei hochgradigen Anämien, besonders bei der perniciösen Anämie mit Verminderung der Blutplättchen, eine Verlangsamung und Verminderung der Blutgerinnung stattfindet. Weniger bekannt dürfte die Beobachtung sein, daß das Blut des Hämothorax in der Pleurahöhle flüssig bleiben und daß dieses ungerinnbare Blut auch außerhalb des Körpers auf keine Weise zur Gerinnung gebracht werden kann. Ebenso gerinnt auch das bei Hämoptoe ausgehustete Blut nicht und ist ebensowenig zur Gerinnung zu bringen. Von den chemischen Substanzen halten die Gerinnung die konzentrierten Neutralsalzlösungen, die Nucleinsäuren, die Oxalate und Citrate zurück. Gerinnungswidrig sind ferner gewisse zähflüssige Lösungen organischer Substanzen, wie Hühnereiweiß und Zucker. Auch sehr starkes Verdünnen des Blutes mit Wasser verlangsamt oder verhindert die Gerinnung.

Biologisch wichtiger ist das Ausbleiben oder die Verzögerung der Gerinnungsfähigkeit durch gewisse Substanzen, die schon bei Einverleibung in den Körper gerinnungshemmend wirken, also das Blut nach dem Aderlassen schwerer gerinnen lassen. Hierher gehören die



Injektionen von gallensauren Salzen. Ebenso wirken der Blutegelextrakt, das Serum vom Aal und gewisse Schlangengifte.

Neuerdings hat nun A. Tzanck in seinen Arbeiten: „Incoagulabilité sanguine in vitro par les arsénbenzènes“ und „Action anticoagulante des injections intraveineuses d'arsénobenzènes“ die Angaben gemacht, daß organische Arsenverbindungen schon in kleinen Mengen (z. B. 0,01 g Neosalvarsan bei Zugfügung von 100 g Blut) in vitro die Gerinnungszeit auf das Doppelte bis Dreifache verlängern, und daß intravenöse Injektionen therapeutischer Dosen von Substanzen der Salvarsangruppen die Gerinnbarkeit des Blutes vorübergehend und je nach der Menge der eingespritzten Lösung in hemmendem Sinne beeinflussen.

Auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Wechselmann wurden diese Feststellungen von Tzanck auf unserer Abteilung an einer Reihe von Versuchen nachgeprüft, deren Ergebnisse ich im folgenden mitteilen möchte.

Von den vielen zur Bestimmung der Blutgerinnungszeit angegebenen Methoden wurden die von Bürker und W. Schultz benutzt, da diese die zuverlässigsten und genauesten sein sollen. Nach Bürker verwendet man einen besonderen Apparat, der bei einer konstanten Temperatur von 25° C gehalten wird. In diesem liegt ein hohlgeschliffener Objektträger, auf dem man 1—2—3 Tropfen destillierten Wassers mit ebensoviel Tropfen aus der Fingerbeere entnommenen Blutes mischt. Mit einem lang ausgezogenen gereinigten Glasstäbchen kontrolliert man dann alle $^1/_2$ Minuten die Zeit, wann man das erste Fibrinfädchen anhebt. Die Gerinnung beginnt bei dieser Methode normalerweise nach 6—7 Minuten.

Die Hohlperlencapillarmethode von W. Schultz besteht darin, daß alle $^1/_2$ Minuten die einzelnen Glieder der mit dem zu untersuchenden Blute gefüllten Hohlperlencapillare abgebrochen und in je 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung (bei Zimmertemperatur) ausgeschüttelt werden. Sobald man kleinste Fibrinfädchen flottieren sieht, notiert man den Beginn der Gerinnung, der hier im Durchschnitt normalerweise nach 9 Minuten eintritt.

Selbstverständlich wurde das Blut für die ersten Versuche in vitro von Patienten entnommen, die keine Lues hatten und noch nie mit Salvarsan behandelt worden waren. Da ich meine Versuchsreihe so anordnete, daß ich hintereinander Neo-, Natrium-, Silber- und Neosilbernatriumsalvarsan benutzte, und den Patienten nicht zumuten konnte, sich jedesmal 100 g Blut entnehmen zu lassen, verwendete ich nicht wie Tzanck 100 g Blut, sondern nur 10 g und reduzierte auch dementsprechend die Salvarsanmenge.

Die ersten Versuche mit der Hohlperlencapillarmethode ergaben bei einer Zimmertemperatur von durchschnittlich 15° C folgende Resultate:

		G.-Z.
I.	Blut + Aqua destill. āā	12 Min
	10 ccm Blut + 0,001 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	$34^1/_2$ „
	10 „ „ + 0,001 Natr.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	25 „
	10 „ „ + 0,001 Silb.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	23 „
	10 „ „ + 0,001 Neosilbernatr.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gel.	$28^1/_2$ „
II.	2 Tropfen Blut + 2 Tropfen Aqu. dest.	8 Min.
	2 „ „ + einige Körnchen Neo-Salv.	20 „
	2 „ „ + einige Körnchen Natr.-Salv.	$14^1/_2$ „
	2 „ „ + einige Körnchen Silb.-Salv.	13 „
	2 „ „ + einige Körnchen Neosilbernatr.-Salv.	15 „

	G.-Z.
III. Blut + Aqua destill. aa	10 Min.
10 ccm Blut + 0,001 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst . .	$26\frac{1}{2}$ Min.
10 „ „ + 0,001 Natr.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst .	25 „
10 „ „ + 0,001 Silb.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst .	20 „
10 „ „ + 0,001 Neosilbernatr.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gel.	$20\frac{1}{2}$ „

IV. Blut + Aqua destill. aa	9 Min.
10 ccm Blut + 0,001 Neo-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst .	keine Ger.
10 „ „ + 0,001 Natr.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst . .	keine Ger.
10 „ „ + 0,001 Silb.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst . .	keine Ger.
10 „ „ + 0,001 Neosilbernatr.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gel	keine Ger.

Bei Benutzung der Bürkerschen Methode fielen die Versuche folgendermaßen aus:

	G.-Z.
V. Blut + Aqua destill. aa	7 Min.
5 ccm Blut + 0,001 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst. .	20 „
5 „ „ + 0,001 Natr.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst. .	$15\frac{1}{2}$ „
5 „ „ + 0,001 Silb.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest gelöst . .	13 „
5 „ „ + 0,001 Neosilbernatr.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gel.	17 „

VI. Blut + Aqua destill. aa	$5\frac{1}{2}$ Min.
10 ccm Blut + 0,001 Neo-Salv. in 2 ccm Aqu. dest. gelöst .	18 „
10 „ „ + 0,001 Natr.-Salv. in 2 ccm Aqu. dest. gelöst .	12 „
10 „ „ + 0,001 Silb.-Salv. in 2 ccm Aqu. dest. gelöst .	12 „
10 „ „ + 0,001 Neosilbernatr.-Salv. in 2 ccm Aqu. dest. gel.	$12\frac{1}{2}$ „

VII. Blut + Aqua destill. aa	6 Min.
10 ccm Blut + 0,001 Neo-Salv. in 2 ccm Aqu. dest. gelöst .	$18\frac{1}{2}$ „
10 „ „ + 0,001 Natr.-Salv. in 2 ccm Aqu. dest. gelöst .	$12\frac{1}{2}$ „
10 „ „ + 0,001 Silb.-Salv. in 2 ccm Aqu. dest. gelöst .	13 „
10 „ „ + 0,001 Neosilbernatr.-Salv. in 2 ccm Aqu. dest. gel.	$14\frac{1}{2}$ „

VIII. Pat. B. (Gonorrhöe)

Blut + Aqua destill. aa	$5\frac{1}{2}$ Min.
10 ccm Blut + 0,001 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst .	14 „

Pat. S. (Ikterus).

Blut + Aqua destill. aa	7 Min.
10 ccm Blut + 0,001 Natr.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	7 „

Pat. D. (Bubo).

Blut + Aqua destill. aa	5 Min.
10 ccm Blut + 0,001 Silb.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst .	9 „

Pat. W. (Ulcus molle).

Blut + Aqua destill. aa.	5 Min.
10 ccm Blut + 0,001 Neosilbernatr.-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gel.	11 „

IX. Blut + Aqua destill. aa	7 „
10 ccm Blut + 0,001 Neo-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst .	keine Ger.
10 „ „ + 0,001 Natr.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst .	keine Ger.
10 „ „ + 0,001 Silb.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst.	keine Ger.
10 „ „ + 0,001 Neosilbernatr.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gel.	keine Ger.

	G.-Z.
X. Blut + Aqua destill. āā	$7^1/_2$ Min.
10 ccm Blut + 0,1 Neo.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst	keine Ger.
10 „ „ + 0,1 Natr.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst	keine Ger.
10 „ „ + 0,1 Silb.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gelöst	keine Ger.
10 „ „ + 0,1 Neosilbernatr.-Salv. in 10 ccm Aqu. dest. gel.	keine Ger.

Der Ausfall sämtlicher Versuche bestätigt also die von Tzanck gemachten Beobachtungen, daß die organischen Arsenverbindungen schon in kleinen Mengen die Gerinnbarkeit des Blutes in vitro hemmen. Am wirksamsten zeigt sich in dieser Hinsicht das Neosalvarsan, das die Gerinnungszeit um ungefähr das Doppelte bis Dreifache verlängert. An zweiter Stelle steht in dieser Beziehung das Neosilbernatriumsalvarsan, dann folgen das Natrium- und Silbersalvarsan. Natürlich spielt neben der Menge des Salvarsans auch die Menge der Verdünnungsflüssigkeit für das verlangsamte Zustandekommen der Gerinnung eine wesentliche Rolle. Wir sehen in den Versuchen I, III, V und VIII, wo das Salvarsan in 1 ccm Aqua destillata gelöst wurde, eine verhältnismäßig stärkere gerinnungshemmende Wirkung des Salvarsans als in den Versuchen VI und VII, wo die gleiche Salvarsanmenge bei 2 ccm Verdünnungsflüssigkeit die Gerinnung in einer auffallend kürzeren Zeit zuläßt, und die Versuche IV und IX zeigen uns sogar bei Anwendung verschiedener Methoden, daß beim Gebrauch von zuviel Lösungsflüssigkeit eine Gerinnung überhaupt ganz ausbleibt. In ganz derselben Weise kommt selbstverständlich hierbei auch die Menge des verwendeten Blutes als einflußreicher Faktor in Betracht.

Auf der anderen Seite muß natürlich auch die Salvarsandosis den Mengenverhältnissen von Blut und Verdünnungsflüssigkeit angepaßt werden. Aus dem Versuche X geht mit aller Deutlichkeit hervor, daß hier die Salvarsanmenge zu groß gewählt ist, um noch eine Gerinnung zustande kommen zu lassen.

Diese Beobachtung führte nun zu der Erwägung, welche kleinste Salvarsanmenge wohl gerade die Grenze bilde für das Auftreten von Fibrinfäden im Blute. Zu dem Zwecke wurden folgende Untersuchungen mit Neosalvarsan angestellt:

Blut + Aqua destill. āā	7 Minuten
1 ccm Blut + 0,1 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	keine Ger.
1 „ „ + 0,05 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	keine Gerinn.
1 „ „ + 0,01 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	keine Gerinn.
1 „ „ + 0,005 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	ca. 6—7 Std.
1 „ „ + 0,001 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	ca 4 Stunden.
Blut + Aqua destill. āā	$8^1/_2$ Minuten
1 ccm Blut + 0,1 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	keine Gerinn.
1 „ „ + 0,05 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	keine Gerinn.
1 „ „ + 0,01 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	keine Gerinn.
1 „ „ + 0,005 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	ca. 10 Stund.
1 „ „ + 0,001 Neo-Salv. in 1 ccm Aqu. dest. gelöst	ca. 5 Stund.



Hieraus geht hervor, daß bei diesen Mengenverhältnissen von Blut und Lösungsflüssigkeit 5 mg Neosalvarsan nach mehreren Stunden noch zur Gerinnung führt, während, wie weitere Versuche ergaben, 6—9 mg Neosalvarsan die Koagulation schon verhindern.

Zur Nachprüfung der Mitteilungen von Tzanck, daß intravenöse Injektionen therapeutischer Dosen von Substanzen der Salvarsangruppen die Gerinnbarkeit des Blutes vorübergehend verändern, und daß die gerinnungshemmende Wirkung quantitativ nach der Menge der eingespritzten Substanz verschieden sei, wurde bei vielen Patienten das Blut auf seine Gerinnungsfähigkeit vor und nach der Injektion, bald unmittelbar danach, bald 10—30 Min. später, in einer Reihe von Fällen auch nach Stunden und oft erst am nächsten Tage untersucht, meist aber keine wesentlichen zeitlichen Differenzen, in wenigen Fällen minimale Verlängerung, die aber auch auf Fehlerquellen der Methode beruhen kann, in anderen Fällen sogar eine Verkürzung der Gerinnungszeit gefunden. Selbst nach 5, 10 und 15 Injektionen der verschiedenen Salvarsanpräparate war eine diesbezügliche Veränderung des Blutes nicht festzustellen. Aus welchem Grunde die gerinnungshemmende Eigenschaft des Salvarsans in dem im Körper kreisenden Blute nicht wie beim Reagensglasversuch zutage tritt oder, wie Tzanck sich ausdrückt, nur „vorübergehend“ besteht, ist schwer nachzuweisen. Wahrscheinlich sind hierauf die Konzentrationen der Salvarsanlösung, das große Blutquantum, die feine Verteilung des eingespritzten Salvarsans während des Kreislaufes, vielleicht auch die Körpertemperatur von Einfluß.

Ich lasse die einzelnen Versuche hier folgen:

Pat Z. (Lues I).	G.-Z.
Vor der Kur	7 Minuten
Nach 0,2 Neosilbernatriumsalvarsan	9 „
Nach 0,9 Neosilbernatriumsalv. + 0,9 Natr. Salv. in 5 Spritzen	9 „
Nach 0,9 Neosilbernatriumsalv. + 3,15 Natr.-Salv. in 10 Spritzen	8 „

Pat. H. (Lues II).	
Vor der Kur	10 Minuten
Nach 0,2 Neosilbernatriumsalvarsan	10 „
Nach 1,4 Neosilbernatriumsalvarsan	9 1/2 „

Pat. S. (Lues II).	
Vor der Kur	8 Minuten
Nach 0,3 Natriumsalvarsan	8 „
Nach 1,5 Natriumsalvarsan	8 1/2 „

Pat. Z. (Lues II).	
Vor der Kur	7 Minuten
Nach 0,3 Natriumsalvarsan	7 „
Nach 1,1 Natriumsalvarsan	7 1/2 „



Pat. V. (Lues I).

Vor der Kur	6 Minuten
Nach 0,3 Natriumsalvarsan	7 „
Nach 0,75 Natriumsalvarsan	6 „

Pat. G. (Lues latens).

Vor der Kur	5½ Minuten
Nach 0,6 Neosalvarsan	6 „
Nach 1,3 Neosalvarsan	6 „

Pat. A. (Lues I).

Vor der Kur	5 Minuten
Nach 0,6 Neosalvarsan	5 „
Nach 1,8 Neosalvarsan	6 „

Pat. H. (Lues I).

Vor der Kur	6 Minuten
Nach 0,6 Neosalvarsan	5½ „
Nach 2,8 Neosalvarsan	6 „

Pat. Za. (Lues I).

Vor der Kur	5½ Minuten
Nach 0,6 Neosalvarsan	6½ „
Nach 2,1 Neosalvarsan	6 „

Pat. U. (Lues I + Go.).

Vor der Kur	6½ Minuten
Nach 0,2 Neosilbernatriumsalvarsan	7 „
Nach 0,7 Neosilbernatriumsalvarsan	7 „

Pat. Sch. (Tabes).

Nach 3,45 Natriumsalvarsan + 4,5 Neosalvarsan + 0,2 Sublimat in 18 Spritzen	7 Minuten

Es hat sich also aus vorstehenden Untersuchungen ergeben, daß der normale Ablauf der Blutgerinnung durch ganz geringe Salvarsanmengen eine Verlangsamung erfährt, eine Erscheinung, die im Reagensglasversuch deutlich, nach intravenöser Injektion des Salvarsans aber nicht immer sicher zutage tritt. Diese Eigenschaft des Salvarsans, die Blutgerinnung zu verzögern, resp. zu verhindern, der man bisher sehr wenig Beachtung geschenkt hat, ist von ausschlaggebender Bedeutung für die ganze intravenöse Anwendung des Salvarsans; denn Arzneimittel, welche diese Eigenschaft nicht besäßen, ja sogar eine intravitale Blutgerinnung begünstigen würden, könnten durch Thrombose und Embolie die allergrößten Gefahren herbeiführen. Es muß daher bei allen Modifikationen des Salvarsans, zumal bei Kombination mit anderen Metallen, vor der Anwendung am Menschen in Zukunft eine genaue Prüfung auch in dieser Hinsicht erfolgen.

Eine Erklärung für die Gerinnungshemmung des Salvarsans zu finden und im einzelnen genau zu analysieren, worauf diese Veränderung beruht, ob hierbei vielleicht Antikörper gegen die Gerinnungssubstanzen

wirken, oder ob durch das Salvarsan erst im Blute indirekt gerinnungshemmende Stoffe, wie z. B. Antithrombin, Antithrombogen oder Antithrombokinase gebildet werden, ob andererseits eine Veränderung der Thrombokinase, des Serocyms, des Fibrinogens oder gar des Fibrinfermentes selbst durch das Salvarsan erfolgt, ist m. E. eine schwer zu lösende Aufgabe, zumal doch über den Zusammenhang und den Ablauf des Gerinnungsprozesses selbst noch große Unklarheit herrscht und verschiedene Meinungen sich gegenüberstehen.

Nach Abschluß dieser Arbeit finde ich im Archiv für Dermatologie und Syphilis eine diese Frage betreffende Angabe von Felke, der durch sehr einleuchtende und interessante Versuche mit erythrocytenfreiem Plasma nachweist, daß die Gerinnungshemmung nicht auf reine Arsen- oder Oxydationswirkung des Salvarsans zurückzuführen ist, daß der Angriffspunkt hierbei auch nicht in den Calciumionen zu suchen ist, sondern daß die für das Zustandekommen der Gerinnung sehr wichtigen Eiweißstoffe, das Serocym und das Fibrinogen, infolge der erheblichen globulinlösenden Kraft des Salvarsans unwirksam werden und dadurch der normale Ablauf der Blutgerinnung beeinträchtigt wird.

Literatur.

Bürker, Blutplättchen und Blutgerinnung. Münch. med. Wochenschr. 1904. — Hirschfeld, Lehrbuch der Blutkrankheiten. — Morawitz, Die Gerinnung des Blutes. — Rosin, Hämophilie und Blutgerinnung. Berichte über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie, 7, Heft 1/2. — Felke, Untersuchungen über den Einfluß von Salvarsan auf den Ablauf serologischer Reaktionen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, **134**.



Beitrag zur Frage der Impetigo contagiosa und des Ekthyma.

Von
Dr. med. **Dora Fuchs.**
(Aus der Dermatologischen Klinik zu Breslau [Dir. Geh. Rat Jadassohn].)

(Eingegangen am 25. Oktober 1921.)

Die Streitfrage über die Ätiologie der Impetigo contagiosa s. vulgaris wurde durch die eingehenden bakteriologischen Untersuchungen Sabourauds und Lewandowskys insofern entschieden, als beide Autoren in den bekannten Efflorescenzen dieser Krankheit so gut wie immer Streptokokken nachwiesen und daraus den Schluß zogen, daß die Impetigo contagiosa s. vulgaris zu den streptogenen Erkrankungen der Haut gehöre. Unter seinem Berner Material (100 Fällen) beobachtete Lewandowsky einen atypischen Fall von Impetigo contagiosa, bei dem es ihm nicht gelang, Streptokokken nachzuweisen, wohl aber dem Staphylococcus aureus in Reinkultur. Weitere Mitteilungen solcher Fälle von staphylogener Impetigo liegen in der Literatur vor von Minna Model und Marta Ehrlich aus der Berner Klinik. K. und Sch. Dohi beschrieben eine in Japan epidemisch auftretende Impetigo, bei der stets Staphylococcus albus in Reinkultur gefunden wurde. Auf Grund seiner Beobachtungen an dem Berner Material stellte Jadassohn in seinem Vortrage über Pyodermien 1912 dem wohlbekannten klinischen Bilde der streptogenen Impetigo das der staphylogenen gegenüber, und es gelang ihm, die wesentlichen Unterscheidungsmerkmale beider Formen festzulegen. Aus jüngster Zeit liegen bakteriologische Untersuchungen bei Impetigo contagiosa von Flehme und Farley vor. Beide Autoren fanden stets Streptokokken, allerdings betont Flehme ausdrücklich, daß er unter seinen 55 untersuchten Fällen niemals das von Jadassohn geschilderte Bild der staphylogenen Impetigo sah.

Auf dem letzten dermatologischen Kongreß (Hamburg 1921) konnte nun Lewandowsky an der Hand eines außerordentlich großen Materials den Nachweis erbringen, daß die staphylogene Impetigo nicht so selten ist, wie nach den wenigen Fällen der Literatur angenommen werden könnte. Auch er beobachtete, daß beide Formen nicht nur ätiologisch verschieden sind; sie zeigen auch jede für sich ihre charakteristischen Merkmale, die die Diagnose: streptogene oder staphylogene Impetigo mit einer fast an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit zu stellen erlaubt. Durch diese Mitteilungen Lewandowskys erscheint uns die Frage der Impetigo contagiosa in ein neues Licht gerückt, und es dürfte somit von Interesse sein, die Untersuchungsergebnisse bei Impetigo an einem größeren Material unserer Klinik (Dezember 1918 bis September 1921) mit den neuesten Beobachtungen Lewandowskys zu vergleichen.



Die bakteriologischen Untersuchungen nahmen wir nach der von Lewandowsky empfohlenen Methode vor, indem wir mit einer spitz ausgezogenen Platinnadel unter die Krusten herunter bzw. in die Blasen eingingen und das Material auf Schrägagar in mehreren Strichen verteilten. Zu gleicher Zeit wurde in jedem Fall noch Untersuchungsmaterial in Bouillon gebracht. Die Kulturen wurden nach 24 Stunden untersucht.

Unsere 258 untersuchten Impetigo-Patienten zeigten mit Ausnahme von 42 Fällen, auf die ich später zurückkommen werde, das bekannte klinische Bild der gewöhnlichen Impetigo contagiosa, das zu schildern sich hier erübrigt. Unter unseren Kranken waren 57 Erwachsene und 201 Kinder. Familieninfektionen beobachteten wir 23 mal. In 216 Fällen fanden wir bei der bakteriologischen Untersuchung Streptokokken, die nach der Zahl der Kolonien die stets auch vorhandenen Staphylokokken bei weitem überwogen. Lewandowsky hatte in 25% seiner Fälle Streptokokken in Reinkultur gefunden. Flehme gibt an, daß er unter 8 von 10 frischen Impetigo contagiosa-Fällen nur Streptokokken fand. Meine von Lewandowsky und Flehme abweichenden Befunde sind vermutlich darauf zurückzuführen, daß ich nicht besonders darauf bedacht war, ganz frische Efflorescenzen zu untersuchen. Im Gegensatz zu Flehme verzichteten wir von vornherein auf eine Klassifizierung der Streptokokken und begnügten uns nur mit der Feststellung, daß sie in Bouillon in langen Ketten wuchsen.

In den 42 Fällen, die schon klinisch von dem gewöhnlichen Bilde der Impetigo abwichen, fanden wir Reinkulturen von Staphylokokken und zwar abgesehen von zwei Fällen stets Staphylococcus aureus. Wir lassen eine ganz kurze Beschreibung dieser 42 Fälle folgen, weil wir glauben, daß durch diese Kasuistik die Eigentümlichkeiten der staphylogenen Impetigo den Fachgenossen noch eindringlicher vor Augen geführt werden können als durch eine einfache klinische Zusammenfassung. Wo nichts anderes bemerkt ist, fanden wir in diesen 42 Fällen Staphylococcus aureus in Reinkultur.

1. 6. II. 1919. 7 Jahre. Auf der rechten Schulter kinderhandtellergroßer serpiginöser Herd. Zentrum abgeheilt. Ein Kranz dünner graugrünlicher Krusten, peripher von diesen deutliche Reste einer serösen Blase. Während der Behandlung entsteht am Rumpf eine talergroße seröse Blase mit gefältelter Decke.

2. 19. IV. 1919. 14 Jahre. Auf beiden Wangen disseminiert auffallend dünne honiggelbe Krusten von Linsen- bis Pfenniggröße auf leicht gerötetem Grund. Dazwischen kleine seröse Bläschen mit gefältelter Decke.

3. 19. IV. 1919. 12 Jahre. Schwester von Fall 2. Zeigt dieselben Efflorescenzen am Kinn.

4. 11. IV. 1919. 14 Jahre. Auffallend dünne, kleine honiggelbe Krusten im Gesicht und auf der Stirn, dazwischen linsen- bis bohnengroße seröse Blasen mit gefältelter Decke.

5. a) 5. IX. 1919. 14 Tage alt, typisches Pemphigoid. b) 11. IX. 1919. 4 Jahre, Bruder von 5a. Am linken Mundwinkel beginnend, Zentrum abgeheilt, Kranz dünner grauer Krusten, peripher von diesen deutlicher Rest einer serösen Blase.

6. 29. IX. 1919. 1 Jahr alt. Auf der rechten Wange etwa markstückgroße honiggelbe dünne Kruste. Am Rand deutlicher Rest einer serösen Blase.

7. 1. X. 1919. 22 Jahre. Am Kinn etwa talergroße dünne honiggelbe Kruste. Am Rand deutlicher Rest einer serösen Blase

8. a) 5. IX. 1920. 27 Jahre. In der Gürtelgegend linsen- bis markstückgroße seröse Blasen mit schlaffer Decke und feinem roten Hof. Während der Behandlung schießen gleiche Blasen am Rumpf und in den Achselhöhlen auf. Bei vollkommener Entfernung der Blasendecke und Pinselung des Grundes mit Jodtinktur Abheilung der Efflorescenzen in 24 Stunden.

Bleiben kleine Blasenreste am Rand stehen, so bietet sich am nächsten Tag das Bild einer Impetigo circinata mit firnisartiger Kruste und Blasenrest an der Peripherie. Die Efflorescenz ist am 2. Tag doppelt so groß wie am ersten.

b) 17. IX. 1920. 12 Jahre. Schwester von Fall 8a. Auf der rechten Wange typische streptogene Impetigo mit derben honiggelben Krusten. Kulturell: Staphylococcus aureus und Streptokokken.

9. a) 4. X. 1920. 32 Jahre (Ihr 14 Tage altes Kind vor 2 Tagen an „Blasenausschlag“ gestorben). Am Gesäß handtellergroßer serpiginöser Herd, Zentrum abgeheilt. Dünne grau-gelbliche Krusten, an der Peripherie deutlicher Rest einer serösen Blase.

b) $1^1/_2$ Jahre. Kind von 9a. Typischer streptogener Impetigoherd im Gesicht mit dicken graugelblichen Krusten. Kulturell: Staphylococcus aureus und Streptokokken.

10. 29. XI. 1920. 40 Jahre. Auf der Stirn disseminierte Herde mit kleinen firnisartigen honiggelben Krusten.

11. 29. II. 1921. 32 Jahre. Disseminiert im Gesicht linsen- bis bohnengroße papierdünne honiggelbe Krusten. Dazwischen kleine seröse Bläschen und circinäre Efflorenscenzen mit Resten einer Blasendecke an der Peripherie.

12. 4. III. 1921. 28 Jahre. Disseminiert im Gesicht kleine honiggelbe firnisartige Krusten, dazwischen linsengroße Bläschen, teils mit serösem Inhalt, teils liegt die gefältelte Blasendecke fest der Unterlage auf. Am Kinn circinärer Herd. Auf der Stirn abgeheilte pigmentierte Stellen.

13. 24. III. 1921. 22 Jahre. Auf dem Nasenrücken honiggelbe talergroße Kruste. Disseminiert am Hals linsengroße, teils seröse, teils getrübte Bläschen mit gefältelter Decke. In Krusten und serösen Bläschen Staphylococcus aureus rein, in einem getrübten Bläschen Staphylococcus albus in Reinkultur.

14. 24. III. 1921. 29 Jahre. Am Kinn disseminiert honiggelbe firnisartige Krusten. Auf der linken Wange kleine Bläschen mit serösem Inhalt. Auf der rechten Daumenkuppe prall gefüllte eitrige Blase. In allen Efflorescenzen Staphylococcus aureus rein.

15. 26. III. 1921. 17 Jahre Auf Stirn und rechter Wange disseminiert honiggelbe firnisartige Krusten von Bohnengröße.

16. 21. VI. 1921. 5 Jahre. Auf der linken Wange serpiginöser Herd mit dünnen goldgelben Krusten im Zentrum und deutlichem Rest einer serösen Blase an der Peripherie. Am Hals bohnengroße, seröse schlaffe Blase.

17. 24. VI. 1921. 15 Jahre. Auf Nase, Wange und Kinn kreisrunde dünne honiggelbe Krusten; an einzelnen Herden deutlicher Rest einer serösen Blase an der Peripherie.

18. 27. VI. 1921. 14 Jahre. Disseminiert über Gesicht und Hals, bohnengroße, honiggelbe, firnisartige Krusten, dazwischen seröse schlaffe Bläschen.

19. 5. VII. 1921. 36 Jahre. (Ihr 3 Wochen altes Kind vor 2 Tagen an Pemphigoid gestorben.) Von der rechten Wange auf den Nasenrücken übergreifend circinärer Herd, dünne honiggelbe Krusten, am Rande deutlicher Rest einer serösen Blase. Ein gleicher Herd auf der rechten Wange. Während der Behandlung tritt über dem rechten Auge bohnengroße seröse schlaffe Blase auf.

20. 7. VII. 1921. 42 Jahre. Auf der linken Wange pfenniggroßer circinärer Herd mit firnisartigen, honiggelben Krusten und Resten einer serösen Blase an der Peripherie. Auf dem rechten Handrücken talergroße, schlaffe Blase, die im Zentrum auf der Unterlage aufzuliegen scheint, während an der Peripherie noch wenig seröser Inhalt vorhanden ist.

21. 7. VII. 1921. 19 Jahre. Tochter von Fall 20. Auf der linken Wange Herd in Kinderhandtellergröße, der durch Zusammenfließen einzelner kleinerer Herde entstanden zu sein scheint. Firnisartige honiggelbe Krusten. Auf der linken Halsseite schlaffe, bohnengroße Blase mit leicht getrübtem Inhalt. Während der Behandlung treten schlaffe seröse Blasen von etwa Bohnengröße auf der linken Wange, der Stirn und linken Schulter auf.

22. 25. VII. 1921. 6 Jahre. Auf der Nase und beiden Wangen teils kreisrunde firnisartige graugelbliche Krusten, teils seröse schlaffe Blasen. Am linken Oberschenkel bohnengroßer Herd, Zentrum dicke gelbgraue Kruste. Peripherie Blasenrest mit eitrigem Inhalt. Kulturell: In den Efflorescenzen des Gesichts Staphylococcus aureus in Reinkultur, am Oberschenkel Staphylococcus aureus, albus und Streptokokken.

23. 27. VII. 1921. 5 Jahre. Disseminiert über Gesicht und Hals, firnisartige goldgelbe Krusten mit deutlichen Blasenresten an der Peripherie.

24. 3. VIII. 1921. 21 Jahre. Pflegerin von Fall 21. An Hals, Rumpf und Extremitäten bohnen- bis markstückgroße seröse, schlaffe Blasen.

25. 1. VIII. 1921. 37 Jahre. Am rechten Nasenwinkel, auf Wange und Nase übergreifend markstückgroße, firnisartige, honiggelbe Kruste, an der Peripherie deutlicher Rest einer serösen Blase.

26. 1. VIII. 1921. 4 Jahre. Kind von Fall 25. Auf der Stirn circinärer Herd mit deutlichem Rest einer serösen Blase an der Peripherie.

27. 3. VIII. 1921. 32 Jahre. An Armen und Beinen Quaddeln von Mückenstichen. Auf dem linken Fußrücken pfenniggroße, schlaffe Blase mit weißlich getrübtem Inhalt.

28. 6. VIII. 1921. 18 Jahre. Disseminiert über Gesicht, Hals und Ohren, teils kreisrunde, firnisartige, honiggelbe Krusten, teils bohnengroße, schlaffe, seröse Blasen.

29. 6. VIII. 1921. 8 Jahre. Auf dem Nasenrücken bohnengroßer Herd. Zentrum erodiert. Peripherie Rest einer serösen Blase. Auf der linken Hälfte 2 talergroße, circinäre Herde mit abgeheiltem Zentrum, einem Kranz dünner, graugrünlicher Krusten.

30. 8. VIII. 1921. 20 Jahre alt. Disseminiert über das ganze Gesicht kleine, runde, firnisartige, honiggelbe Krusten, dazwischen bohnengroße, schlaffe, seröse Bläschen.

31. 8. VIII. 1921. 15 Jahre. Disseminiert, besonders an den seitlichen Partien der Wange, linsen- bis bohnengroße, firnisartige, honiggelbe Krusten.

32. 9. VIII. 1921. 8 Jahre. Schwester von Fall 32. Dieselben Efflorescenzen auf der linken Wange.

34. 16. VIII. 1921. 16 Jahre. Am Kinn, auf die Wange übergreifend, talergroße, dünne honiggelbe Kruste. An der Peripherie deutlicher Rest einer serösen Blase.

35. 18. VIII. 1921. 11 Jahre. Markstückgroße Herde an beiden Beinen. Im Zentrum dünne, honiggelbe Krusten, an der Peripherie deutlicher Rest einer serösen Blase. Auf dem linken Handrücken talergroße, weißlich getrübte, schlaffe Blase.

36. 22. VIII. 1921. 14 Jahre. An der Nase und am Kinn je ein Herd mit dünner, honiggelber Kruste.

37. 23. VIII. 1921. 8 Monate. Im Gesicht 6 etwa talergroße Herde im Zentrum firnisartige, honiggelbe Kruste, an der Peripherie deutlicher Rest einer schlaffen, serösen Blase.



38. 31. VIII. 1921. 11 Jahre. Circinärer Herd auf der linken Wange und Schläfe. Dünne, honiggelbe Krusten, peripher deutlicher Rest einer serösen Blase. Während der Behandlung entsteht eine bohnergroße, schlaffe, seröse Blase auf der Stirn.

39. 1. IX. 1921. $1^1/_2$ Jahre. Auf Kinn und Nase disseminiert kleine, firnisartige, honiggelbe Krusten.

40. 5. IX. 1921. 2 Jahre. Am linken Arm pfenniggroßer Herde, Zentrum dünne, honiggelbe Kruste, an der Peripherie deutlicher Rest einer serösen Blase.

41. 5. IX. 1921. 4 Jahre. Bruder von Fall 40. Am linken Bein markstückgroßer Herd wie bei Fall 40.

42. 9. IX. 1921. 14 Jahre. Am Kinn linsengroße, pralle, seröse Bläschen, dazwischen firnisartige, honiggelbe Krusten. Auf dem rechten Handrücken geöffnete, eitrige Blase. Am rechten Zeigefinger talergroßer Herd, im Zentrum dünne, honiggelbe Kruste, an der Peripherie deutlicher Rest einer serösen Blase.

Bei der kritischen Betrachtung dieser 42 Fälle drängt sich uns dieselbe Ansicht auf, die Jadassohn und Lewandowsky vertreten, nämlich, daß die staphylogene Impetigo von der streptogenen klinisch verschieden und bei Kenntnis ihrer charakteristischen Merkmale von dieser im allgemeinen leicht zu unterscheiden ist. Im Gegensatz zu der streptogenen Impetigo finden wir bei ihr so gut wie immer, und zwar in allen Stadien Blasen oder wenigstens deutliche Blasenreste. Die Blasen sind in meinem Material meist schlaff gewesen (Lewandowsky bezeichnet sie als prall gespannt, abgesehen von großen, schlaffen Blasen, die sich entwickeln, wenn die Krustenbildung ausbleibt!). Der Inhalt ist serös, seltener und dann nur bei älteren Blasen, leicht getrübt. Zur Krustenbildung kommt es nicht in allen Fällen, sondern es kann der Blaseninhalt verdunsten und die Blasendecke als weißes Häutchen auf einer geröteten, feuchten Unterlage aufliegen. Kommt es zu Krusten, so sind diese wohl noch häufiger, als bei der Impetigo streptogenes honiggelb und meist firnisartig, im Gegensatz zu den viel dickeren Krusten der letzteren. Die Entzündungserscheinungen in der Umgebung der Efflorescenzen sind außerordentlich gering; in selteneren Fällen findet sich ein feiner roter Hof. Disseminierung und Ausbreitung der Erkrankung auf die dem Gesicht benachbarten Körperteile ist nach unseren Beobachtungen wesentlich häufiger, als bei der streptogenen Impetigo, ebenso Auftreten selbst nur am Rumpf und an den Extremitäten. Andererseits ist das Vorkommen vereinzelter oder ganz weniger Efflorescenzen anscheinend häufiger, als bei der streptogenen (wie auch Minna Model, allerdings nur auf Grund von zwei Fällen hervorhob). Abheilung mit Pigmentation sahen wir nur in einem Falle. Dazu muß aber bemerkt werden, daß bei der Mehrzahl unserer Fälle aus äußeren Gründen die vollkommene Abheilung nicht beobachtet werden konnte.

Bei unserem Material war die Neigung zur Bildung circinärer Efflorescenzen relativ groß. Unter den 42 Fällen sahen wir diese zehnmal. Das scheint uns besonders auffallend, da unter den 216 Fällen streptogener Impetigo nicht ein Fall war, während Lewandowsky bei fünf

Fällen von Impetigo circinata Streptokokken fand. Dagegen beschrieb später Marta Ehrlich ebenfalls aus der Berner Klinik zwei Fälle von Impetigo circinata staphylogenes. Auf Grund dieser Beobachtung kommt sie zu dem Schlusse, „daß auch die soviel seltenere atypische, durch Staphylokokken bedingte Impetigo eine morphologische Abart hat, die durch circinäre Entwicklung (und dünne Krusten) charakterisiert ist". Dieser Ansicht können wir auf Grund unseres Materials beipflichten; wir möchten sogar annehmen, daß die circinäre Form bei der staphylogenen Impetigo häufiger ist als bei der streptogenen. (Ganz in Übereinstimmung mit Lewandowskys Angaben in seinen neuesten Mitteilungen!)

Bei 216 Fällen streptogener Impetigo fanden wir nur zwölfmal, d. h. in 5,4%, dagegen unter 42 Fällen staphylogener Impetigo zehnmal, das ist in 23,8% Familieninfektion. Dreimal ging diese von einem an Pemphigoid erkrankten Säugling aus. Nach den zahlreichen in der Literatur mitgeteilten bakteriologischen Untersuchungen (Lewandowsky, Whitfield, Soltmann, Hofmann, Tamm, Porter, Cole und Ruh, Birende u. a.) besteht wohl kein Zweifel mehr darüber, daß das Pemphigoid in den allermeisten Fällen auf Infektion mit Staphylococcus aureus beruht. Auch an der Kontagiosität dieser Dermatose ist nicht zu zweifeln, da des öfteren Endemien in Entbindungsanstalten und Säuglingsheimen beobachtet wurden. Erwachsene und ältere Kinder scheinen für diese Infektion bei weitem nicht so disponiert zu sein wie Säuglinge; doch sind einwandfreie Übertragungen staphylogener Hauterkrankungen von pemphigoidkranken Säuglingen auch auf Erwachsene beobachtet. So berichten Hofmann und Tamm über je einen Fall, in dem die betr. Mütter an Impetigo contagiosa erkrankten. In beiden Fällen bot die Erkrankung der Mütter das klinische Bild der staphylogenen Impetigo, und dem entsprach auch die bakteriologische Untersuchung, die stets Staphylococcus aureus in Reinkultur ergab. Porter berichtet über zwei Endemien im Frauen- und Kinderheim in Detroit; die erste Endemie zeichnete sich durch besondere Bösartigkeit im Verlauf aus (es starben 30% der erkrankten Säuglinge), während die zweite Endemie (1912) durch eine größere Kontagiosität gekennzeichnet war. Während dieser letzten Endemie erkrankten außer den Säuglingen noch drei Pflegerinnen und zwei stillende Mütter. Die Portersche Arbeit war mir nur im Referat zugänglich; aus diesem konnte ich leider nicht ersehen, welches klinische Bild die erkrankten Erwachsenen boten. Eine Beziehung des Pemphigoids zu anderen staphylogenen Erkrankungen, besonders der Impetigo contagiosa glaubt Birende ablehnen zu müssen, da er experimentell mit dem aus Pemphigusblasen von Säuglingen gezüchteten Staphylococcus aureus bei diesen und Erwachsenen



stets nur Blasen, niemals Follikulitiden oder Impetigo contagiosa hervorrufen konnte. Er glaubt deshalb, daß der Staphylococcus aureus des Pemphigoids ein spezifischer Erreger ist, der mit dem Staphylococcus aureus anderer Dermatosen nicht identifiziert werden kann. Dieser Anschauung stehen anscheinend die Beobachtungen Hofmanns, Tamms und unsere drei Fälle entgegen. In der Tat aber handelt es sich auch bei der staphylogenen Impetigo um eine Blasenerkrankung der Haut und darum scheinen uns die experimentellen Befunde Birendes, die Lewandowsky übrigens früher schon mit Staphylococcus aureus aus Impetigo-Efflorescenzen erzielte, in keinem Widerspruch zu unseren Beobachtungen zu stehen. (Lewandowsky betont 1921, daß die einzelnen Stämme, z. B. von Impetigo und Furunkel die spezifische Virulenz für die menschliche Haut ziemlich konstant festzuhalten scheinen.) Delbanco berichtete kürzlich über einen Fall von staphylogener Tourniole bei der Mutter eines an Pemphigoid verstorbenen Kindes. Die Kindesleiche zeigte das Bild der Dermatitis exfoliativa; Blasen waren nicht mehr vorhanden. Bei der histologischen Untersuchung fiel Delbanco das gänzliche Fehlen von Leukocyten auf, die er im histologischen Präparat der Blasendecke der Tourniole reichlich antraf. Auf Grund dieser Verschiedenheit des histologischen Befundes, d. h. Fehlen des Eiterstromes im histologischen Bilde der Pemphigoidhaut einerseits und dessen Vorhandensein in der Blasendecke der Tourniole andrerseits, glaubt Delbanco die Beziehung beider Erkrankungen zueinander ablehnen zu müssen. Nach unserer Ansicht läßt sich dieser ungleiche histologische Befund sehr wohl mit dem verschiedenen Alter beider Erkrankungen erklären. Nach Delbancos Beschreibung fand er die Kindesleiche im Zustand der Dermatitis exfoliativa; der eigentliche akute Entzündungsprozeß war also schon abgeklungen. Das Fehlen des Leukocytenstromes in diesem Zustand der Erkrankung erscheint uns deshalb nicht so auffallend und ist uns vor allem kein Grund, an der Infektion der Mutter durch das Kind zu zweifeln. Daß seröse Blasen durch Staphylokokken bedingt sein können, kann jetzt wohl nicht mehr bezweifelt werden.

Von besonderem Interesse sind die Fälle, in denen das zuerst erkrankte Familienmitglied an einer sicher staphylogenen Dermatose litt, während bei dem später erkrankten eine typische streptogene Impetigo auftrat; weiter die Fälle, in denen bei den gleichen Individuen neben einer staphylogenen Impetigo typische streptogene Efflorescenzen vorhanden waren. Zur Erklärung dieser Fälle gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder es handelt sich — was bei der Häufigkeit streptogener Impetigo leicht möglich ist —, doch nur um ein zufälliges Zusammentreffen, oder wir müssen annehmen, daß auch in diesen Fällen die primäre Infektion mit Staphylokokken erfolgte und erst

die sekundäre mit Streptokokken das klinische Bild nach der Seite der streptogenen Impetigo veränderte. Diese Annahme stünde freilich im Gegensatz zu dem Sabouraudschen „Gesetz", daß staphylogene Efflorescenzen sich nicht nachträglich mit Streptokokken infizieren. Unsere Fälle wären dann die Ausnahmen, die die auch nach unserem übrigen Material zu Recht bestehende (neuestens auch wieder von Lewandowsky bestätigte) Regel bekräftigen, daß die klinisch typische streptogene Impetigo mit Staphylokokken infiziert wird, die staphylogene meist nicht mit Streptokokken.

Wie schon erwähnt, fanden wir in Übereinstimmung mit den in der europäischen Literatur beschriebenen Fällen in den Efflorescenzen der staphylogenen Impetigo stets den Staphylococcus aureus in Reinkultur. Nur bei einer Patientin, bei der wir in krustösen und bullösen Efflorescenzen ebenfalls den Staphylococcus aureus gefunden hatten, zeigte die bakteriologische Untersuchung einer Efflorescenz einen hiervon abweichenden Befund. In einem geschlossenen Bläschen mit leicht getrübtem Inhalt, das in seinem klinischen Bilde von dem bei der staphylogenen Impetigo bekannten in keiner Weise abwich, wiesen wir den Staphylococcus albus in Reinkultur nach. Erklären läßt sich dieser merkwürdige Befund nicht, doch ist er interessant in bezug auf die Mitteilungen Dohis (s. oben). Nach den Beobachtungen und bakteriologischen Untersuchungen in Japan gibt es dort neben der während des ganzen Jahres zu beobachtenden, gewöhnlichen, streptogenen Impetigo eine vornehmlich im Sommer epidemisch auftretende Impetigo staphylogenes, in deren Efflorescenzen stets der Staphylococcus albus in Reinkultur vorhanden war. Die klinische Beschreibung stimmt mit der von uns beobachteten, durch den Staphylococcus aureus verursachten, auffallend überein. Es ist also anzunehmen, daß der Staphylococcus albus bei der Impetigo in Japan dieselbe Rolle spielt wie der Staphylococcus aureus bei uns. Daß beide imstande sind, dieselben klinischen Erscheinungen zu machen, erscheint uns durch unseren einen Fall bewiesen und stimmt überein mit den sonstigen bakteriologischen Erfahrungen.

Was das epidemische Auftreten der Impetigo staphylogenes in Japan anbetrifft, so scheint man Ähnliches auch bei uns beobachten zu können. Lewandowsky glaubt (nach seinen Hamburger Mitteilungen zu schließen), daß das Auftreten der staphylogenen Impetigo örtlich und zeitlich verschieden ist. Für diese Annahme spricht die Häufigkeit der staphylogenen Impetigo unter dem Hamburger Material Lewandowskys, die Seltenheit bei dem Berner Material und das gänzliche Fehlen unter den 55 Fällen Flehmes. Bei der Durchsicht unseres Materials muß es auffallen, daß von Dezember 1918 bis September 1920 unter 187 Fällen nur viermal die klinische und bakterio-

logische Diagnose Impetigo staphylogenes gestellt werden konnte. dagegen von September 1920 bis August 1921 19 Fälle, und vom 1. August 1921 bis 9. September 1921 wiederum 19 Fälle beobachtet wurden. Es ist selbstverständlich, daß auf Grund dieser Beobachtung nicht die Rede sein kann von einem im eigentlichen Sinn epidemischen Auftreten der staphylogenen Impetigo. Ob ein Zusammenhang des gehäuften Auftretens der staphylogenen Impetigo mit der Jahreszeit besteht, wagen wir nach der relativ kurzen Beobachtungszeit noch nicht zu entscheiden. Die japanischen Autoren berichten, daß die dortigen Epidemien vorzugsweise im Sonmer auftraten, im Juli, August ihren Höhepunkt erreichten, um im September wieder abzuflauen. Auffällig bei unserem Material bleibt es auf jeden Fall, daß auch bei uns in den Monaten Juli und August ein gehäuftes Auftreten der staphylogenen Impetigo festzustellen war, während wir in der zweiten Hälfte des September keinen einzigen Fall mehr zu Gesicht bekamen. Worin der eigentliche Grund für das plötzliche gehäufte Auftreten der staphylogenen Impetigo liegt, bleibt uns vorläufig, wie auch bei anderen Infektionskrankheiten, unerklärlich. Hier wie dort muß mit einer Änderung des Virus in bezug auf seine Kontagiosität gerechnet werden.

Unsere Untersuchungen von 50 Ecthymafällen brachten nur eine Bestätigung der bakteriologischen Befunde Sabourauds und Lewandowskys. Stets fanden wir in den krustösen, ulcerösen und pustulösen Efflorescenzen Streptokokken, und zwar in den sechs Fällen von pustulösem und in sieben von 37 Fällen von krustösem Ekthyma in Reinkultur. In den übrigen Fällen von krustösem und in allen Fällen von ulcerösem Ekthyma überwog die Zahl der Streptokokken bei weitem die wenigen Kolonien des Staphylococcus aureus.

Nach Abschluß dieser Arbeit erhielt ich durch Herrn Geheimrat Jadassohn die Korrektur des Hamburger Vortrages Lewandowskys. Aus Mangel an Zeit hatte Lewandowsky auf dem Kongreß nur einen kurzen Auszug seiner Arbeit geben können, aus dem allerdings schon eine außerordentlich große Übereinstimmung mit meinen Untersuchungen zu ersehen war. Nachdem nun die ausführliche Arbeit vorlag, habe ich noch nachträglich an einzelnen Stellen auf dieselbe Bezug nehmen können.

Literatur.

[1]) Sabouraud, Annales 1900. — [2]) Jadassohn, Pyodermien 1912. — [3]) Lewandowsky, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **94**. — [4]) Ehrlich, Dermatol. Wochenschr. 1913. — [5]) Model, Fortschr. d. Medizin 1913. — [6]) Dohi, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **111**. — [7]) Flehme, Dermatol. Zeitschr. 1920. — [8]) Farley, Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskr. **2**. — [9]) Hofmann, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**. — [10]) Tamm, Dermatol. Zeitschr. **21**. — [11]) Birende, Arch. f. Gynäkol. **114**. — [12]) Reinhard, Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkol. **76**. — [13]) Cole und Rule, Ref. Dermatol. Wochenschr. **13**. 1916. — [14]) Porter, Ref. ibid. **25**. 1914. — [15]) Delbanco, Dermatol. Wochenschr. **18**. 1921.



(Aus der Abteilung für Hautkrankheiten der Budapester Graf-Albert-Apponyi-Poliklinik [Vorstand: Prof. L. Török].)

Untersuchungen über die Pathogenese und pathologische Anatomie der Urticaria.

Von

L. Török, E. Lehner und **D. Kenedy.**

(Eingegangen am 3. November 1921.)

Als wir (Török und Lehner) unsere Arbeit: „Zur Anatomie und Pathogenese der Urticaria" im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **132,** 1921 veröffentlichten, war der letzte Artikel Unnas über diesen Gegenstand[1]), in welchem er seinen früheren Standpunkt von neuem vertrat, unserer Aufmerksamkeit entgangen. Derselbe wurde uns von Unna in zuvorkommender Weise eingesandt. Nach Kenntnisnahme seines Inhaltes sahen wir uns veranlaßt, ergänzende Untersuchungen auszuführen, um uns zu vergewissern, ob der in unserer Arbeit vertretene Standpunkt auch gegenüber den Argumenten und Beobachtungen Unnas standhält. Im folgenden teilen wir die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit.

Wir beeilen uns aber, vorerst festzustellen, worin der Standpunkt Unnas in bezug auf die Entstehung der Urticariaquaddel mit dem unsrigen übereinstimmt: Im Gegensatze zu der üblichen Angioneurosenlehre faßt Unna die Quaddel als einen pathologischen Prozeß auf, der durch die lokale Einwirkung eines schädigenden Faktors auf die Gefäßwand hervorgebracht wird. Das gleiche tun auch wir. Ein Unterschied zwischen den beiden Auffassungen besteht dagegen in bezug auf das Wesen des pathologischen Vorganges bzw. in bezug auf das „Wie" seiner Entstehung unter dem Einflusse der lokalen Schädigung. Unna erblickt nämlich in dem Ödem der Quaddel das Ergebnis einer Inkoordination zwischen dem Kontraktionszustand der Arterien und Venen, den Effekt eines behinderten Blutabflusses und der infolge desselben gestörten Lymphresorption durch die Venen, demnach ein Transsudat. Wir dagegen behaupten, die Urticariaquaddel sei nichts anderes, als eine Entzündung, ihre Ödemflüssigkeit ein Exsudat.

[1]) Entstehung und Beseitigung des Juckens. Kriegsaphorismen eines Dermatologen. Berl. klin. Wochenschr. 1916, 24—27 u. 29—31.



Um in dieser Frage zu einer endgültigen Entscheidung zu gelangen, haben wir die Angaben und Beobachtungen, welche in dem oben erwähnten Artikel Unnas gemacht worden sind, einer Nachprüfung unterzogen und mit den notwendig erscheinenden Untersuchungen ergänzt und sind zu folgenden Resultaten gelangt:

1. Das Ödem der Quaddel zeichnet sich nach Unna vor allen anderen Ödemen dadurch aus, daß es ganz plötzlich entsteht. Es könne daher — im Gegensatze zu anderen Ödemen — nur durch ein plötzliches Hindernis der Blutabfuhr, d. h. allein durch eine plötzliche Verstärkung des Venentonus erzeugt sein. Bei der „unkomplizierten" Quaddel nach Brennesselstich soll schon die klinische Beobachtung diese Folgerung zulassen. Denn die „eigentliche" Quaddelbildung soll erst in dem Momente einsetzen, nachdem das Jucken zum Kratzen und Reiben der schon geröteten und geschwellten Stelle genötigt hat. Die Quaddel erhebt sich nun steil auf das Doppelte und Dreifache und werde weiß und hart, elastisch und die Juckempfindung an derselben maximal. Bei fortdauernder Transsudation aus den Capillaren der gelähmten Arterie soll demnach durch das Kratzen und Reiben der Hautstelle der bis dahin dem Tonus der gelähmten Arterien koordinierte schwache Venentonus erhöht und damit die Lymphabfuhr durch die Hautvenen plötzlich abgeschnitten werden. So soll das „spezifische" Ödem der Quaddel entstehen.

Wir haben zahlreiche Versuche an verschiedenen Personen mit der experimentellen Erzeugung von Quaddeln durch Berührung der Hautoberfläche mit Brennesseln ausgeführt. Wir teilen im folgenden das Protokoll eines solchen Versuches mit:

Experimentell durch Brennesselstich erzeugte Quaddel.

Versuchsperson Dr. L. Eine Stelle der Beugefläche des linken Arms wird um 10 Uhr 8 Minuten vormittags mit Brennesseln berührt. Sogleich stellt sich ein brennender Schmerz ein, der aber schon nach einer Minute nachläßt. Eine Minute nach der Berührung entwickelt sich auf einer etwa silberguldengroßen unregelmäßigen Hautstelle eine aktive Hyperämie. Eine halbe Minute später entstehen 9 ödematöse stecknadelkopfgroße runde Erhebungen. 10 Uhr 11 Minuten: Die ödematösen Erhebungen sind auf das Doppelte gewachsen, so daß sich ihre Grenzen teilweise berühren. Das Brennen hat wesentlich abgenommen. 10 Uhr 12 Minuten: Je 2—3 Erhebungen haben sich miteinander vereinigt und bilden etwa eine linsengroße typische weiße, derbelastische Quaddel. Brennen gering. 10 Uhr 14 Minuten: Auch die quaddelartigen Erhebungen vergrößern sich noch und stoßen aneinander. 10 Uhr 15 Minuten: Brennen minimal. Jucken nicht vorhanden. Die Quaddeln sind zusammengeflossen, an ihrer Oberfläche zeigen bloß noch 4 seichte Furchen frühere Grenzen an. Der unregelmäßige hyperämische Hof, welcher sie umgibt, ist blaßrot. 10 Uhr 19 Minuten: Leichtes Jucken. Quaddeln unverändert. 10 Uhr 21 Minuten: Die Quaddeln vollkommen zusammengeflossen. Durchmesser der Hautveränderung samt hyperämischem Hof 1,8 : 2,8 cm. Die Quaddel hat unregelmäßige Form und ist überpfenniggroß, derbelastisch, scharf über die Nachbarschaft erhaben, plateauartig. Das Jucken ist noch schwächer geworden. 10 Uhr



24 Minuten: Nach Berührung steigert sich das Jucken, läßt aber bald wieder nach, um sich dann wieder etwas zu verstärken. (Die Versuchsstelle wurde bisher nicht berührt, nicht gekratzt und nicht gerieben.) 10 Uhr 31 Minuten: Die Quaddel besteht weiter. Keine subjektiven Erscheinungen. 10 Uhr 42 Minuten: Die Quaddel ist abgeflacht. Das Ödem ist aber noch deutlich vorhanden. Auf Berührung stellt sich Jucken ein, welches rasch schwindet. 10 Uhr 45 Minuten: Ödem und Derbheit hat stark abgenommen. 10 Uhr 46 Minuten: Die Versuchsstelle wird gerieben, worauf sich die Quaddel wieder etwas erhebt. Brennen stellt sich dabei nicht ein. 11 Uhr 45 Minuten: Das Ödem vollkommen geschwunden. Reiben der Versuchsstelle: Unter Brennen entstehen an den den Nesselstichen entsprechenden Stellen miliäre ödematöse Erhebungen. 12 Uhr: Ödem verschwunden. Brennen stellt sich zeitweilig ein. Die Stellen, welche den Nesselstichen entsprechen, sind lebhaft rot und schwellen nach Reiben sogleich zu miliären Erhebungen an. 7 Uhr abends: Brennen den ganzen Nachmittag hindurch. Auf Berührung etwas Schmerzempfindung. An den Nesselstichen miliäre, rote Papeln.

Wir wollen noch ganz kurz auf einige Unterschiede im Verlaufe der Brennnesselversuche hinweisen, welche von dem Orte und dem Grade der Brennesselwirkung abhängig sind. So z. B. entstand bei einem Versuche, in welchem die Streckfläche des Nagelgliedes des Mittelfingers mit Brennesseln leicht berührt wurde (Versuchsperson Dr. T.), überhaupt kein Jucken, sondern bloß Brennen und das Ödem der gestochenen Stellen erzeugte vorerst bloß weiße anämische Flecken bis zu Stecknadelkopfgröße, aber keine Anschwellung; leichte rote Erhebungen entstanden erst einige Stunden nach stattgehabter Reizung, und diese verschwanden bis zum nächsten Tage. Ganz leichte Reizung, wie sie durch den Stich eines einzelnen Haares zumeist verursacht wurde, weil das gehörige Andrücken an die Haut dabei nicht gut ausführbar war, erzeugt gewöhnlich bloße Hyperämie und Brennen, welch letzteres (am Vorderarm) von Jucken gefolgt wurde. Auch Reiben der Stelle am Vorderarm war bei mehrmals wiederholtem Versuche (Dr. L.) in solchem Falle nicht von Quaddelbildung gefolgt. Zu bemerken ist, daß bei dem zuletzt erwähnten Versuche Brennesseln verwendet wurden, welche schon vor mehreren Tagen gepflückt worden waren.

Nach der Einwirkung von Brennesseln entstehen demnach typische Quaddeln ganz ohne Dazwischenkunft von Kratzen und Reiben und wenn durch ganz leichte Brennesselreizung bloße Hyperämie erzeugt wird, so steigert das Reiben den pathologischen Prozeß nicht bis zur Quaddelbildung; d. h. der Brennesselstich, bzw. der dadurch in die Haut gelangte Giftstoff beherrscht allein den ganzen Prozeß vom Beginn bis zur quaddelerzeugenden Transsudation. Der Verlauf des Quaddelprozesses nach Brennesselstich zwingt daher zu keiner anderen Annahme, als zu der, daß eine kongestive Hyperämie und Transsudation auslösende, von dem Brennesselgifte ausgeübte lokale Einwirkung auf die Blutgefäße der Lederhaut stattgefunden hat[1]).

[1]) Die Fassung, welche Unna seiner Theorie letzthin gegeben hat, leidet an dem Mangel, die Entstehung der zu Beginn des Prozesses einsetzenden Transsudation, welche nach der Beschreibung Unnas zur Bildung einer „flachen, roten Papel“ führte, nicht zu erklären. Diese soll sich nämlich einstellen, noch ehe sich der Venentonus unter der Wirkung des Kratzens gesteigert hätte. Da aber sowohl die entzündliche, als die sekretorische Theorie zurückgewiesen wird, bleibt diese früheste, der Entwicklung des „spezifischen Ödems der Quaddel“ vorangehende Anschwellung ganz ohne Erklärung.



Die „Plötzlichkeit", mit welcher das Ödem entsteht, ist keineswegs eine besondere, spezifische Eigenschaft des urticariellen Ödems. Sie ist bei vielen Entzündungen, besonders bei solchen embolischen, hämatogenen Ursprungs zu beobachten. Aus der Plötzlichkeit des Entstehens folgt demnach keineswegs, daß das urticarielle Ödem nur durch ein plötzliches Hindernis der Blutabfuhr, d. h. durch eine plötzliche Verstärkung des Venentonus erzeugt sein kann.

Nicht so sehr die Plötzlichkeit des Entstehens, als vielmehr die Flüchtigkeit, das zumeist rasche Vergehen ist für den urticariellen Prozeß eigentlich charakteristisch.

2. Die Quaddel nach Brennesselwirkung kann laut der Angabe Unnas durch Kratzen und Druck genau an demselben Orte und von demselben Umfange meistens 2—3 Tage hindurch, nachdem sie zusammengefallen, wieder hervorgerufen werden. Während die Rötung sich unter dem Kratzen regelmäßig ausbreitet, bleibt die Quaddel an dem einmal vorgezeichneten Orte und behält ihre Form ohne Rücksicht auf die Richtung des Kratzens. Diese „Stabilität des Ortes und der Form" erklärt Unna damit, daß die Quaddel durch eine auf einen Punkt gerichtete, zentripetale Flüssigkeitsströmung durch eine Resorptionsströmung erzeugt wird, nicht wie die entzündlichen Exsudate, durch eine zentrifugale Exsudationsströmung.

Das Wiederaufflackern des exsudativen Prozesses nach mechanischen Insulten ist aber auch bei gewöhnlichen artifiziellen Hautentzündungen und Ekzemen, welche in Rückbildung begriffen sind, zu beobachten. Im Abnehmen begriffenes oder ganz versickertes Nässen z. B. kann durch Kratzen und Reiben gesteigert oder zu erneutem Ausbruch gebracht werden. Es läßt sich demnach diesbezüglich kein prinzipieller Unterschied zwischen dem Verhalten der Urticariaquaddel nach Brennesselstich und anderen durch äußere Ursachen hervorgerufenen Entzündungen nachweisen.

Die infolge des Kratzens von neuem aufschießende Brennesselquaddel erreicht unserer Erfahrung nach zumeist bei weitem nicht die Größe der ursprünglichen Quaddel. Dagegen haben wir den Eindruck, daß dies an Quaddeln nach Gelsenstichen doch häufiger der Fall ist.

Auf Grund dieser Beobachtungen sind wir der Ansicht, daß es näher liegt, das Wiederanschwellen der Brennesselquaddel nach Reiben und Kratzen einfach auf den durch die mechanische Reizung wieder angefachten exsudativen Vorgang an den Blutgefäßen zurückzuführen.

3. Auch die Tatsache, daß das Ödem der Quaddel dem drückenden Finger einen erheblichen Widerstand entgegensetzt und nie vollständig weicht, daß das Ödem der Quaddel elastisch ist und nach Nachlaß des Druckes wieder anschwillt, führt Unna auf die abnorme Verengerung der Venen zurück, welche durch den Druck sogar noch gesteigert wird.

während sich gleichzeitig die Arterien erweitern, die Lymphgefäße aber die reichlich gebildete Lymphe allein nicht rasch fortschaffen können.

Auch das folgt aber nicht unbedingt aus dem beschriebenen Verhalten des Ödems der Quaddel. Ödeme ganz gleicher Provenienz, wie die der Quaddel, sind, falls sie im subcutanen Gewebe lokalisiert sind, wegdrückbar, nicht derb und nicht elastisch. In der Derbheit und Elastizität der Quaddel kommt demnach nicht so sehr die Art des pathologischen Prozesses, sondern vielmehr seine Lokalisation in der Lederhaut zum Ausdruck. Wir kommen auf diesen Punkt später noch zurück.

4. In bezug auf die Wirkung der Aderlaßbinde auf die Quaddel besteht zwischen unseren, ältere Untersuchungsresultate Töröks bestätigenden und ergänzenden Ergebnissen und denen Unnas ein unüberbrückbarer Gegensatz. Unna beschreibt, daß unter der Wirkung der durch die Binde bedingten Stauung, welche von der Peripherie her die Erweiterung der pathologisch verengten Venen der Haut erzwingt und dadurch wieder eine Resorption der Lymphe durch dieselben Venen ermöglicht, die Brennesselquaddeln am Arm etwas abschwellen. Und später folgt die Angabe, daß diese Abschwellung der Quaddeln wegen der allgemeinen Stauung nie vollständig sei. Unna scheint daher, wie aus der letzteren Angabe folgt, auch bedeutendere Abschwellung beobachtet zu haben, wie er ja in seiner früheren Abhandlung[1]) Abflachung und völligen Schwund der Urticariaquaddeln (freilich anderer Provenienz) kurze Zeit nach der Entwicklung der venösen Stauung unter der Binde beschrieben hat. Wir haben derartiges nie beobachtet. Sowohl die Brennesselquaddel, als die durch Atropin erzeugte und die Quaddeln der spontanen Urticaria bleiben trotz der Stauung, welche durch Anlegen der Aderlaßbinde verursacht wird, bestehen. Wir haben den Versuch unzählige Male angestellt und nie eine Abflachung der Quaddeln gesehen.

In einem Falle sehr ausgebreiteter Urticaria aus innerer (unbekannter) Ursache gewannen wir sogar den Eindruck, daß die Quaddeln während der Stauung praller gespannt werden.

Um uns von der Richtigkeit unseres Eindruckes zu vergewissern, haben wir dann folgenden Versuch ausgeführt und bei anderen Quaddeln wiederholt. Quaddeln wurden oberflächlich scarifiziert, das da und dort hervorsickernde Blut weggewischt und das jetzt langsam austretende Serum mittels Glascapillaren aufgesogen. Während nun bei nicht vorhandener Stauung im Verlaufe von 10 Minuten eine minimale, nicht meßbare Serummenge aus der scarifizierten Quaddeloberfläche hervorsickerte, betrug die Menge des ausgetretenen Serums während der durch Anlegen der Binde erzeugten Stauung im selben Zeitintervall 0,005 ccm.

[1]) Monatshefte f. prakt. Dermatologie 10, 126. 1890.



Dieses Resultat scheint uns in dem Sinne verwertbar zu sein, daß die Menge des aus den Blutgefäßen in die Quaddel eintretenden Serums während der Stauung zunehme, was mit dem Eindrucke der größeren Prallheit der Quaddeln während der Stauung in diesem Falle bestens harmoniert. Wir haben dann auch eine größere Brennessel- und eine Atropinquaddel in derselben Weise untersucht und sind auch hier zu dem Resultate gelangt, daß gegenüber einer ganz geringen nicht meßbaren Menge bei nicht vorhandener Stauung, nach Anlegen der Binde im Laufe von 10 Minuten 0,0008 bzw. 0,0025 ccm Serum aus der Quaddeloberfläche hervorsickerte.

Auch wenn durch vorheriges Anlegen der Aderlaßbinde Stauung erzeugt und auf diese Weise dem Entstehen des hypothetischen Venenspasmus entgegengearbeitet wurde, entstand die Nesselquaddel (und auch andere Quaddeln, z. B. die durch lokale Anwendung von Atropin hervorgerufene) ohne Säumen.

Überhaupt scheint uns die Annahme, daß die „bedeutende Stauung des Blutes in den Armvenen" durch Bezwingung der Venenverengerung die Resorption der Lymphe durch dieselben Venen wieder ermögliche, daß demnach die Resorption der Lymphe durch Venen, in welchen der Druck infolge einer „bedeutenden Stauung" gesteigert ist, vergleichsweise leichter vonstatten gehe, als in den kontrahierten Venen, recht gezwungen, vorzüglich, wenn wir bedenken, daß nach der Annahme Unnas die Venenkontraktion, welche die Ursache für die behinderte Resorption der Lymphe in die Venen und dadurch für die Entwicklung des urticariellen Ödems abgeben soll „an und für sich nicht bedeutend zu sein braucht, bloß unter allen Umständen bedeutender, als es dem gleichzeitig bestehenden arteriellen Kontraktionszustande entsprechen würde". Nun soll dieser gesteigerte Venentonus durch die Stauung besiegt werden, d. h. die Kontraktion der Venenmuskulatur durch den Innendruck in den Venen. Da muß doch angenommen werden, daß an Stelle der Venencontractur ein noch stärkeres Hindernis tritt, so daß die Erklärung Unnas nicht ganz einleuchtend erscheint. Bekanntlich führt doch gerade die Stauung bei gleichzeitiger Erweiterung der Arterien zur Entstehung von Ödemen.

5. Ein weiteres Argument, welches Unna zugunsten seiner Auffassung anführt, ist die Atropinwirkung. Diesbezüglich äußert er sich folgendermaßen: „Wir wissen seit Jahrzehnten, daß der Urticariaanfall durch Atropininjektion coupiert wird. Diese hebt den abnorm hohen Venentonus auf und damit die Inkoordination des Arterien- und Venenkalibers; die Venen werden wieder frei für den normalen Abfluß der Lymphe." Untersuchungen von Philippson, Hári und Török haben aber gerade das Atropin als Erreger von Urticariaquaddeln kennen gelehrt. Dieses erzeugt bei intradermaler Applikation in die Haut



des Hundes typische Urticariaquaddeln. Wir haben diese Versuche jetzt bei Menschen wiederholt und ihre Ergebnisse von neuem bestätigt. Die Quaddeln, welche mittels der ursprünglich von Philippson angegebenen Methode durch Einstich von feinen, 1 $^0/_{00}$ Atropinlösung enthaltenden Glascapillaren erzeugt werden, haben einen geringeren Umfang (etwa 4 × 6 mm Durchmesser) und kurzen Bestand (etwa $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde). Bringt man mittels Pravazscher Spitze und feinster Nadel eine Spur einer 1$^0/_{00}$ Atropinlösung möglichst oberflächlich in die Lederhaut, so daß im Beginn bloß eine punktförmige Erhebung entsteht, so können pralle Quaddeln von 6—7 mm Durchmesser und einem Bestande von über $^1/_2$ Stunde erzeugt werden. Durch Einbringen von etwas mehr Atropinlösung, so daß zu Beginn eine Injektionsquaddel von 3 × 6 mm Umfang entsteht, lassen sich Quaddeln von durchschnittlich ungefähr 8 × 11 mm Durchmesser hervorrufen, welche 1 Stunde und darüber bestehen bleiben. Überdies kann das Ödem schon bestehender Quaddeln anderer Herkunft durch intradermale Atropinapplikation in die Quaddeln gesteigert werden.

Von den subcutanen Atropininjektionen ist uns nicht bekannt, daß sie mit der von Unna angegebenen Sicherheit gegen Urticariaanfälle wirken würden. Wir haben vor kurzem 3 Fälle mit Atropininjektionen ohne jeden Erfolg behandelt. Wir denken, daß das Atropin, falls es einmal gegen Urticaria mit Erfolg angewendet wird, nicht in der von Unna angegebenen Weise wirkt, sondern daß es in diesem Falle die Grundkrankheit, welche für die Urticaria verantwortlich ist, z. B. eine Verdauungsstörung, günstig beeinflußt.

Endlich haben wir noch zu berichten, daß trotz vorhergehender subcutaner Atropininjektion (1 ccm einer 1$^0/_{00}$ Lösung) und nachdem sich etwa 20 Minuten später schon Zeichen der Atropinwirkung eingestellt hatten (Trockenheitsgefühl im Schlunde), sowohl durch lokale Applikation von Brennesseln auf die Haut, als durch intradermale Applikation von Atropin typische Quaddeln erzeugt werden konnten, welche etwa $^1/_2$—2 Stunden lang bestehen blieben.

6. Ebenso müssen wir der Angabe Unnas widersprechen, daß „bei Brennessel- und Insektenstichen — den typischen, reinen Quaddeln — weiße und rote Blutkörperchen in nennenswerter Menge nicht auswandern, daß von einem entzündlichen Exsudate in Cohnheims Sinne keine Rede sein kann, sondern daß es sich um ein einfaches Transsudat handelt".

In bezug auf Insektenstiche berufen wir uns auf den im eingangs angeführten Artikel von Török und Lehner mitgeteilten Befund bei der Urticaria nach Wanzenstich, demzufolge in dieser nicht bloß eine ziemlich reichliche Auswanderung weißer Blutzellen, sondern auch ein Fibringehalt des Exsudates nachzuweisen war.



Wir haben jetzt auch Brennesselquaddeln untersucht. Unsere Ergebnisse sind die folgenden: Gegenstand der histologischen Untersuchung waren je eine Quaddel nach einem Bestande von 5, 30 und 60 Minuten nach einmaliger Reizung und eine seit 1 Stunde bestehende Quaddel, welche während ihres Bestandes wiederholt durch Berührung mit Nesseln gereizt wurde. Die Quaddeln wurden in Serien zerlegt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Entzündliche Veränderungen waren an allen nachweisbar. Diese waren an der Quaddel, welche bloß 5 Minuten bestanden hatte, ganz minimal, so daß neben dem Ödem, welches insbesondere die Papillarschichte betraf, und der Erweiterung der Blutgefäße bloß an einzelnen Blutgefäßen eine ganz leichte Emigration weißer Blutzellen sichtbar war.

Am ausgesprochensten war die Emigration an den Quaddeln von 1stündigem Bestande, wobei eigentümlicherweise durch die wiederholte Reizung keine auffallenden Intensitätsunterschiede in der Emigration hervorgerufen wurden. Wie es scheint, kann diese durch Nesselwirkung nicht über ein bestimmtes Maß hinaus gesteigert werden. Wir gewannen sogar den Eindruck, daß die Emigration in den Präparaten der wiederholt gereizten Quaddel eher etwas geringer sei; wahrscheinlich, weil in dieser vorzüglich das Ausströmen des Blutplasmas aus den Gefäßen gesteigert wurde. Die Blutgefäße der Papillen und des subpapillaren Netzes waren stark erweitert und strotzend mit Blut gefüllt. Das gleiche gilt von den Gefäßen der Haartalgfollikel, welche in den Präparaten enthalten sind, sowie von einigen Blutgefäßen des Stratum reticulare corii. Die Auswanderung von einkernigen Lymphocyten war keine gleichmäßige und zwar insofern, als sie stellenweise, besonders an vielen Papillarschlingen ganz minimal war oder fehlte, während sie in anderen Papillen, insbesondere aber an den Blutgefäßen des subpapillären Netzes und an denen der Haartalgfollikel ganz manifest war. Die Auswanderung der Lymphocyten war übrigens an all diesen Stellen mäßig und auf die unmittelbare Nachbarschaft der Gefäße beschränkt. Stellenweise waren in einem strotzend mit roten Blutzellen gefüllten Gefäße relativ zahlreiche Lymphocyten enthalten. Die Bindegewebszellen der Lederhaut waren geschwellt, ihr Kern rundlich oval.

In der Epidermis sind schon nach 5 Minuten Veränderungen zugegen. Einzelne Zellen und Zellgruppen färben sich blaß, sind etwas gedunsen, ihr Kern deformiert oder nicht mehr färbbar. An einzelnen Zellgruppen sind die Kerne vakuolisiert. An anderen Stellen ist ein interepitheliales Ödem nachweisbar. Die Epithelzellen werden von einem Serumtröpfchen verdrängt und abgeplattet. Nach längerer Dauer der Nesselquaddel sind die Veränderungen des Epithels viel stärker ausgesprochen. Stellenweise ist die Epidermis von der Papillarschichte abgehoben und ihre Zellen an die Hornschichte gepreßt und abgeplattet. An anderen





insbesondere an den interpapillären Leisten haben sich erweiterte interepitheliale Lymphspalten miteinander zu Hohlräumen vereinigt, durch welche abgeplattete Epithelzellen als Scheidewände ziehen. Ein Teil der Zellen verflüssigt sich, so daß kleinste Bläschen entstehen, die bloß von wenigen Epithelzellen umgeben sind, oder deren Wand stellenweise der Epithelzellen vollkommen bar ist, so daß sie unmittelbar an die Papille grenzen. Von den verflüssigten Epithelien sind des öfteren bloß einige Fäden übriggeblieben, welche durch das Bläschen ziehen. In diesen mikroskopischen Bläschen haben wir keine Lymphocyten gefunden.

Wir haben überdies das Exsudat der Brennesselquaddel refraktometrisch untersucht. Die hohen Zahlen, zu welchen wir gelangten, stehen mit unseren histologischen Befunden in bestem Einklange: der entzündlichen Gewebsveränderung entsprach ein Exsudat mit hohem Eiweißgehalt. Das zur Untersuchung benötigte seröse Exsudat wurde in der Weise gewonnen, daß die Oberfläche von Brennesselquaddeln vorsichtig scarifiziert wurde. Nach Abwischen des stellenweise austretenden Blutes wurde das langsam hervorsickernde Serum mittels Glascapillaren aufgesogen. Benutzt wurde das Zeisssche Refraktometer. Ähnlich wie Kreibich und Polland[1]) fanden auch wir höhere Werte als bei der Untersuchung von Blutserum, von Blaseninhalt des Pemphigus und des Herpes zoster. Die von uns gefundenen Zahlen sind die folgenden:

Makroskopisch reines seröses Exsudat von einer Brennesselquaddel (zwei Ablesungen)	1,3619
	1,3612
Makroskopisch etwas rosig gefärbtes Exsudat von einer Brennesselquaddel (drei Ablesungen)	1,3688
	1,3691
	1,3683
Makroskopisch reines Blutserum	1,3511
Makroskopisch etwas rosig gefärbtes Blutserum	1,3521
Drei Tage altes Zosterbläschen	1,3549
Pemphigus	1,3510

Unna verwertet auch Befunde von Bruck und Baum gegen die entzündliche Natur des Quaddelödems nach Brennesselstich. Wir kennen bloß eine Arbeit Brucks, in welcher von einer histologischen Untersuchung der Urticariaquaddel die Rede ist[2]). Bruck hat aber keine Quaddeln nach Brennessel- und Insektenstichen, sondern die bei anaphylaktischen Tieren durch Schweineserum erzeugte Quaddel histologisch untersucht, ferner die Urticaria factitia. Er leugnet die entzündliche Natur dieser Prozesse, weil er bei letzteren überhaupt

[1]) Arch. f. Dermatol. 75, Heft 1. 1905.

[2]) Experimentelle Beiträge zur Ätiologie und Pathogenese der Urticaria. Arch. f. Dermatol. 96, 241. 1919.



keine Emigration, bei ersteren aber erst in der 3. Stunde nach dem Auftreten des Ödems und nachdem sich die Erscheinungen desselben zurückgebildet haben, nachweisen konnte. Und Baum[1]) hat unseres Wissens bloß über Befunde berichtet, zu welchen er bei dem durch Äthylenglykol an der Froschzunge hervorgerufenen Ödem gelangte, welches er mit dem urticariellen Ödem identifizierte. Dabei konnte er nirgends einen Austritt von weißen oder roten Blutzellen nachweisen, aber auch keine Behinderung des Abflusses des Blutes nach den Venen, so daß er gerade den Schluß zieht, durch seine Untersuchung die Unnasche Theorie nicht bestätigt zu haben.

Sofern nicht andere Befunde der beiden Autoren gemeint sind, welche wir nicht kennen, könnten die soeben angeführten nicht als Stützen der Angaben Unnas verwertet werden, solange nämlich bloß von dem anatomischen Bau der Brennesselquaddel die Rede ist. Begeben wir uns aber auf das Gebiet der Urticaria im allgemeinen, so stehen diesen Befunden neben den unserigen auch die Ergebnisse einer Anzahl von anderen Untersuchern entgegen, welche entschieden Auswanderung weißer Blutzellen in den verschiedensten Urticariaquaddeln nachgewiesen haben[2]).

Dagegen ließ sich mehrfach beobachten, daß, ähnlich wie Bruck bei der anaphylaktischen Urticaria von Tieren nachgewiesen hat, der entzündliche Prozeß im Beginn vorzüglich zu einer serösen Exsudation führt und daß die Emigration weißer Blutzellen im Beginn so gering ist, daß sie leicht übersehen oder überhaupt nicht nachgewiesen werden kann. Török und Lehner haben diesbezügliche Befunde bei der Urticaria factitia (Dermographismus) veröffentlicht. Das gleiche haben wir jetzt auch bei der Quaddel nach Nesselstich beobachtet.

Derlei Beobachtungen sind geeignet, die Gegensätze zu überbrücken, welche zwischen den Befunden verschiedener Autoren in bezug auf die Struktur der Urticariaquaddel bestehen. Hierauf hat Török schon vor längerer Zeit hingewiesen[3]). Seine damalige Annahme, daß diese Gegensätze wahrscheinlich auf die verschiedene Zeitdauer des Prozesses bis zur Excision der Quaddel zurückzuführen seien, ließ sich nunmehr auf Grund mehrfacher Beobachtungen verifizieren.

Wir glauben, die Kontroverse über diesen Punkt nicht besser schließen zu können, als durch ein Zitat aus der Abhandlung „Neue Untersuchungen über die Entzündung" Cohnheims (S. 468). Dieses lautet[4]):

---

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1905; Beitrag zur Lehre von der Urticaria.

[2]) S. diesbezüglich die Arbeit von Török und Lehner l. c.

[3]) Die Lehre von der angioneurotischen und hämatogenen Entzündung. Dermatol. Zeitschr. 17, Heft 9, S. 721. 1910.

[4]) Gesammelte Abhandlungen von Julius Cohnheim, Berlin 1885.



„Selbstverständlich aber geht die Transsudation der flüssigen Bestandteile des Blutes durch die veränderte Gefäßwand immer noch leichter, als die der geformten, körperlichen; und so erklärt es sich, daß in diesen Fällen einerseits die Flüssigkeitstranssudation immer der der Körperchen vorangeht und andererseits es bei sehr schwacher Alteration der Gefäßwandungen selbst vorkommen kann, daß ein recht ausgesprochenes Ödem in einem Bezirk sich entwickelt, während die Extravasation nur sehr geringfügige Dimensionen erreicht. Letzteres ist ... der Fall bei der Erkältung des Kaninchenohrs auf — 7,8° und bei der Erhitzung auf 48,49°; ersteres, die größere Leichtigkeit, das raschere Eintreten der Transsudation im Vergleich zur Extravasation, kann man bequem zu Gesichte bekommen, wenn man das Kaninchenohr mit verdünntem Crotonöl einreibt; es bildet sich dann in 5—6 Stunden bereits eine ganz ansehnliche rosige Schwellung aus; untersucht man aber in diesem Zeitpunkte das Ohr mikroskopisch, so findet man fast ein reines Flüssigkeitsödem und die Zahl der Eiterkörperchen, die bei längerer Dauer der Einwirkung des Crotonöls so sehr in den Vordergrund treten, ist nur eine sehr geringe, wesentlich auf die Umgebung der Haarbälge beschränkte.

Wie man sieht, ist damit neben dem Stauungs- und dem kachektischen Ödem eine dritte Kategorie derselben in wissenschaftlicher Weise begründet; es ist das entzündliche Ödem mit welcher Bezeichnung bisher ein so unbestimmter und vager Begriff verbunden war, während wir jetzt wissen, daß es sich dabei um ein Ödem handelt, das nicht bloß häufig entzündliche Prozesse begleitet, sondern das in letzter Instanz auf denselben Ursachen beruht, wie diese."

Aus unseren Untersuchungen folgt erstens, daß entgegen der Annahme Unnas auch die Brennesselquaddel einen entzündlichen Ursprung besitzt, d. h., daß der pathologische Prozeß, welcher durch die lokale Einwirkung des Brennesselgiftes auf die Blutgefäße der Haut verursacht wird und welcher zur Bildung einer Quaddel führt, eine Entzündung ist; zweitens, daß keine Tatsachen festzustellen sind, welche laut der Annahme Unnas das Vorhandensein eines Venenspasmus beweisen.

Wir denken aber auch, daß zur Erklärung der Entstehung der Urticariaquaddel die Notwendigkeit für die Annahme eines „Resorptionshindernisses", welches infolge eines Venenspasmus zustande kommt, nicht besteht. Ist nämlich die Urticaria, worüber unserer Meinung nach nunmehr kein Zweifel bestehen kann, eine flüchtige Entzündung der Lederhaut mit rasch einsetzender, relativ reichlicher seröser Exsudation, so können aus dieser Tatsache sämtliche Eigenschaften der Quaddel ohne Schwierigkeit erklärt werden.

Die Inkongruenz zwischen Produktion und Abflußmöglichkeit des serösen Exsudates, welche ja bei jeder serösen Entzündung, sofern diese nicht an einer freien Oberfläche stattfindet, von wo das Exsudat wegfließen kann, besteht, ist im Falle der Quaddelbildung in hohem Maße vorhanden. Gewiß spielt dabei die Raschheit und Reichlichkeit des serösen Exsudates eine wichtige Rolle. Die relativ hohe Anschwellung der Quaddel entsteht doch binnen kürzester Zeit vor unseren Augen. Hierzu genügen einige Minuten, manchmal bloß Bruchteile einer Minute. Sehr gut läßt sich das auf folgende Weise demonstrieren: Anämisieren



wir einen mit Urticariaquaddeln übersäten Arm durch Aufheben und Hinausmassieren des Blutes und legen wir hierauf eine Aderlaßbinde so enge an, daß der Radialispuls verschwindet, so flachen die Quaddeln ab und lassen sich besonders rasch durch Massage zu vollkommenem Abschwellen bringen. Wird dann die Binde gelockert, so schießen die Quaddeln binnen kürzester Zeit in die Höhe und erreichen in 2—3 Minuten ihr ursprüngliches Niveau.

Dem Abfluß dieses rasch eindringenden und relativ reichlichen Exsudatstromes setzt das Gewebe der Lederhaut ein starkes Hindernis entgegen. Hieraus resultiert eine hohe Spannung, welche die elastische Derbheit der Quaddel bedingt, und das ist auch die Ursache der schweren Wegdrückbarkeit der Ödemflüssigkeit der Quaddel. Im lockeren subcutanen Bindegewebe entstandene urticarielle Ödeme dagegen sind weder derb noch schwer wegdrückbar. Der Vergleich dieser Ödeme (Quinckesches Ödem, Riesenurticaria) mit der Urticariaquaddel führt zwanglos dazu, für die Derbheit und die schwere Wegdrückbarkeit des Ödems der letzteren im Gegensatze zur Weichheit und Wegdrückbarkeit der ersteren, die Lokalisation in der Lederhaut bzw. im Unterhautzellgewebe, d. h. die durch den Bau der Lederhaut bzw. des Unterhautzellgewebes bedingten Strömungsverhältnisse der Lymphe mit zu verwerten.

Die Raschheit und Reichlichkeit der Exsudatströmung ist neben der Behinderung des Abflusses durch das Lederhautgewebe mit ein Faktor der schweren Wegdrückbarkeit des urticariellen Ödems. Es scheint, daß die durch die Massage weggedrückte Flüssigkeitsmenge raschestens durch neu hinzutretendes Exsudat ersetzt wird, so daß ein vollkommenes Flachdrücken der Quaddel eigentlich nie gelingt. Wird dagegen, wie beim oben mitgeteilten Experimente die Haut anämisiert, so daß die Exsudation aufhört, dann gelingt das Hinausmassieren der Flüssigkeit aus der Quaddel ohne besondere Schwierigkeit und an ihrer Stelle bleibt höchstens ein leicht rosiger Fleck bestehen.

Die Flüchtigkeit der Quaddel findet in dem leichten Grade der entzündlichen Veränderung der Gefäßwände und — wie Jadassohn und Rothe unserer Meinung nach sehr richtig annehmen — in der lockeren Verankerung der Schädlichkeit ihre Erklärung. Im mikroskopischen Bilde der Quaddel kommt ersteres in dem mäßigen Grade der Auswanderung weißer Blutzellen zum Ausdruck. Nach Entfernung der Schädlichkeit kann sich daher der normale Zustand ohne weiteres wiederherstellen.

Schlußfolgerungen.

1. Der Verlauf der Brennesselquaddel läßt bloß die Annahme zu, daß eine vom Brennesselgifte ausgeübte lokale Schädigung der Blutgefäße der Lederhaut stattgefunden hat. Reiben und Kratzen der

gereizten Stelle sind für die Entstehung der Brennesselquaddel nicht unbedingt nötig und daher nicht mitverantwortlich zu machen.

2. In bezug auf das Wiederaufflackern des exsudativen Prozesses nach mechanischen Insulten (Kratzen und Reiben) läßt sich zwischen der Brennesselquaddel und anderen durch äußere Ursachen hervorgerufenen Hautentzündungen kein prinzipieller Unterschied nachweisen.

3. Die durch die Aderlaßbinde verursachte Stauung bringt die Urticariaquaddeln nicht zum Verschwinden. Man gewinnt im Gegenteil manchmal den Eindruck, daß sie praller werden. Dem entspricht, daß die seröse Exsudation an der Oberfläche scarifizierter Quaddeln während der Stauung gesteigert ist. An Hautstellen, an welchen durch die Aderlaßbinde Stauung hervorgerufen wurde, läßt sich die Urticariaquaddel experimentell (durch Nesseln, Atropin) erzeugen.

4. Atropin coupiert nicht den Urticariaanfall. Seine intradermale lokale Applikation ruft eine Quaddel hervor; es steigert, falls in eine Urticariaquaddel eingeführt, das Ödem der letzteren. Experimentelle Quaddeln lassen sich trotz vorheriger subcutaner Atropininjektion erzeugen.

5. Durch Brennesselstiche verursachte Quaddeln lassen, ganz so wie Quaddeln anderer Provenienz, bei histologischer Untersuchung unzweideutige Zeichen der Entzündung in Form von Auswanderung einkerniger Lymphocyten erkennen. Doch muß die Quaddel etwas längere Zeit ($^1/_2$—1 Stunde) bestanden haben, damit die Emigration ganz manifest werde. Gegensätze in den histologischen Befunden verschiedener Autoren in bezug auf das Vorhandensein einer Auswanderung weißer Blutzellen in Urticariaquaddeln finden ihre Erklärung darin, daß einmal Quaddeln von kürzerem, das andere Mal von längerem Bestande untersucht wurden. Durch die refraktometrische Untersuchung läßt sich feststellen, daß das Ödem der Brennesselquaddel von einem eiweißreichen Exsudat gebildet wird.

6. Die Derbheit und schwere Wegdrückbarkeit der Quaddel ist teils durch die Raschheit und Reichlichkeit des Exsudatstromes, teils durch die Lokalisation des Exsudates in der Lederhaut bedingt.

7. Die Urticariaquaddel wird nicht durch eine Inkoordination im Kontraktionszustande der Arterien und Venen verursacht, sondern ist die Folge einer flüchtigen Entzündung der Hautgefäße. Die in der Quaddel enthaltene Flüssigkeit ist kein Transsudat, sondern ein Exsudat.



(Aus der II. dermatologischen Abteilung des allgemeinen Krankenhauses in Wien. [Vorstand: Prof. Dr. S. Ehrmann].)

Über eine kleinpustulöse vegetierende Dermatose.

Klinisch-anatomische Studie.

Von

Dr. **Friedrich Fischl,**
Assistent.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. November 1921.)

Eine exakte Differentialdiagnose ist in der Medizin insbesondere dann mit Sicherheit zu stellen, wenn morphologisch Ähnliches durch nachweisbare ätiologische Momente als voneinander verschieden gedeutet werden kann. Bei allen Erkrankungen, deren Erreger uns noch unbekannt sind, müssen wir trachten, unter Berücksichtigung des gesamten Krankheitsbildes klinische oder anatomisch-morphologische Verschiedenheiten festzustellen, auf Grund deren sich häufig diagnostische und prognostische Unterschiede ergeben. In der Dermatologie gibt es trotz der großen Fortschritte, die dieses Wissensgebiet in den letzten Jahrzehnten gemacht hat, noch viele ätiologisch ungeklärte, morphologisch genau gekannte Krankheitsbilder — ich erwähne nur den Lichen ruber planus, die Psoriasis vulgaris, die Pityriasis rosea —, deren Differentialdiagnose auf Grund genauer klinischer Beobachtung, pathologisch-histologischer Untersuchung, des Ergebnisses der Wassermannreaktion gegenüber anderen ätiologisch geklärten Leiden, so z. B. der Lues, gestellt werden kann.

Eine der schwersten, wahrscheinlich immer zum Tode führenden Hauterkrankungen ist der Pemphigus vegetans, von dem wir nicht einmal wissen, ob er ein Leiden sui generis oder eine durch unbekannte Ursachen hervorgerufene Umwandlungsmorphe des Pemphigus vulgaris darstellt. Ihm zweifellos klinisch und histologisch überaus ähnlich ist eine Dermatose, die Hallopeau im Jahre 1889 beschrieben, als Pyodermite végétante bezeichnet und von der er mit Monod und Le Damany noch 4 weitere Fälle beobachtet hat. „Die Primärefflorescenzen sind in der Umgebung der Geschlechtsorgane oder an den Lippen, im



Munde oder an den Fingern aufgetreten. Die Primärefflorescenz ist ganz regelmäßig ein Eiterbläschen auf geröteter Basis. Die Eiterbläschen vermehren sich rapid und bilden entsprechend vergrößerte Konglomerate. Während diese Gruppen sich peripheriewärts ausbreiten, werden sie zugleich höher, die zentrale Partie trocknet ein, indem sie sich mit Krusten bedeckt, welche abfallen und eine düsterrote, zottige, wuchernde Fläche hinterlassen. Unterdessen entwickeln sich unaufhörlich immer neue Pusteln in der Umgebung und im Bereiche der schon veränderten Flächen" (Hallopeau, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **43**, 297). „Zunächst entstand eine Blase im unteren Anteile des Nabelringes, dieselbe trocknete bald ein und die darunter liegende Fläche zeigte Vegetationen. Nach einigen Tagen waren diese Efflorescenzen ziemlich beträchtlich, ihre Oberfläche leicht violettrot verfärbt. Bald entwickelten sich neue Blasen, in Bogenform um den unteren Anteil der eben beschriebenen Affektion angeordnet. Diese Blasen verhielten sich wie die früheren, ihre Basis zeigte Vegetationen, ihr Inhalt trocknete ein" (zit. nach Hallopeau, „Zweite Mitteilung über Pyodermite végétante", Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **45**, 323—324). Während Hallopeau das Leiden anfangs als neue Erkrankung auffaßte, kam er später von dieser Auffassung ab und bezeichnete die von ihm beobachteten Fälle als pustulöse Form des Pemphigus vegetans, was immerhin folgerichtig einschließt, daß es sich nicht um die typische Form des Pemphigus vegetans gehandelt habe. Diese Hallopeausche Anschauung hat auch vielfach Anklang gefunden und einer der letzten Autoren, die sich eingehend mit dem Pemphigus vegetans und seinen Abarten beschäftigten, Frühwald, stimmt ihr bei. Andere Untersucher, die über diese Materie arbeiteten (Waelsch, Dubreuilh, Leredde, Darier, Hartzell, Gaucher u. a.), halten die Identifizierung beider Prozesse nicht für berechtigt. Da Fälle wie die Hallopeaus überaus selten sind und nach ihm nur noch 5 Autoren ähnliche, jedenfalls morphologisch dahin gehörige Krankheitsbilder beobachteten, scheint es angezeigt, auf die Klinik und pathologische Anatomie eines selbstbeobachteten, allerdings von den genannten wesentlich verschiedenen Falles genauer einzugehen, insbesondere da unsere Kranke durch fast 8 Jahre größtenteils in unserer Beobachtung stand, von ihr ein Obduktionsbefund beigebracht werden kann und röntgenologisch feststellbare Veränderungen des Handknochenskelettes, die unseres Wissens bei Pemphigus und seinen Varianten sonst nicht erhoben wurden.

Auguste B., 29 Jahre alt, Dienstmädchen, Prot. Nr. 169, Journ. Nr. 29500. Aufgenommen 19. X. 1911, gestorben 8. XI. 1919.

Anamnese: Pat. gibt an, als Kind Masern und andere Kinderkrankheiten unbekannter Art gehabt zu haben. Auch an Augenentzündungen, die lange Zeit



dauerten, kann sie sich erinnern. Im 11. Lebensjahr Lungenentzündung, seit dieser Zeit litt sie an Husten, Nachtschweißen, Stechen auf der Brust und intermittierendem Fieber, auch später war sie immer kränklich und blutarm. Menses traten erst im 17. Lebensjahre auf. Im 23. Lebensjahr Lungenentzündung mit nachfolgendem Lungenspitzenkatarrh (Fieber, Husten, Stechen auf der Brust). Im Jahre 1910 lag die Kranke 3 Monate im Rudolfspital wegen angeblicher Magenbeschwerden unter Ulcusverdacht, der sich später als irrig erwies und wahrscheinlich als Zeichen einer beginnenden Tuberkulose zu deuten ist. Seither leidet Pat. andauernd an zeitweiligem Husten und Stechen auf der Brust. 1911 neuerliche Lungenentzündung mit Hämoptoë. Im Herbst 1911 trat eine kleine Eiterbeule unterhalb des linken Knies auf, die etwas juckte. An ein sicheres Trauma kann sich Pat. nicht erinnern, nur gibt sie an, einige Tage vorher ein Huhn — es starben um diese Zeit viele Hühner ihres Hofes — zerlegt zu haben, dessen Leber angeblich ganz vereitert war und zahlreiche Blasen zeigte. Zwei Tage nach Auftreten der Pustel war der Fuß stark geschwollen. Es traten dann allmählich in der Umgebung der Primärefflorescenz kleine, neue Pusteln auf. Pat. stand wegen dieses Leidens gleich nach dessen Auftreten in ambulatorischer Behandlung des Wiedner Krankenhauses. Da aber keine Besserung eintrat, suchte sie das Ambulatorium der II. dermatologischen Abteilung des allgemeinen Krankenhauses auf und wurde aufgenommen[1]).

Status praesens: Mittelgroße Pat. von grazilem Knochenbau, mäßig gutem Ernährungszustand. Die Haut bis auf die speziell beschriebenen Erkrankungsherde normal. Die sichtbaren Schleimhäute zeigen keinerlei besonderen Erscheinungen. In beiden Achselhöhlen kleinapfelgroße, weiche Drüsen tastbar. Sonst keine Drüsenanschwellungen. Keine Ödeme. — Schädel normal geformt, nicht klopfempfindlich. — Augenbewegungen frei, Pupillen prompt reagierend. — Hals mittellang. Halsvenen normal. Schilddrüse nicht vergrößert. — Thorax ziemlich breit und flach, symmetrisch. Atmung costal, nicht dyspnoisch. Frequenz 16. Perkussion: Vorne beiderseits heller Lungenschall, rechte Lungengrenze bis zum unteren Rand der VI. Rippe, links bis zum oberen Rand der V. Auscultation: Normales Vesiculäratmen beiderseits, ohne Nebengeräusche, nur über der rechten Spitze das Atmungsgeräusch etwas rauher als normal. Perkussion: Rückwärts beiderseits heller Schall bis zum XII. Dornfortsatz, Grenze rechts beweglich, links weniger beweglich, über dieser Partie ist der Schall nicht ganz hell. Das Spitzenfeld rechts spurweise eingeschränkt. Auscultation: Rückwärts normal ohne Nebengeräusche, nur über der rechten Spitze in das Exspirium etwas verlängert und rauher. — Herzspitzenstoß in Rückenlage nicht deutlich, in linker Seitenlage erscheint er im V. Intercostalraum in der Mamillarlinie. Herzdämpfung normal. Herztöne rein. — Abdomen im Thoraxniveau, nirgends druckempfindlich. — Leberdämpfung normal, ebenso Milz. — Appetenz, Verdauung normal.

Status dermatologicus: Unterhalb des linken Knies findet sich eine etwa fünfkronenstückgroße, über das umgebende Hautniveau etwa $1/2$ cm erhabene, grauweißgelblich belegte Fläche von rundlicher Gestalt ohne besondere Einschnitte, deren Peripherie von aneinander gereihten, kleinsten Pustelchen gebildet wird.

[1]) Der Fall wurde in seinen ersten Stadien vom verstorbenen Dr. Lier in einer Sitzung der Wiener dermatol. Gesellschaft (1912), sowie auf dem Kongreß der deutschen dermatol. Gesellschaft (1913) mit der Diagnose Staphylodermia vegetans vorgestellt. Er wurde dann auf der Abteilung Prof. Ehrmann weiter beobachtet und von mir nach meiner Rückkehr aus dem Felde bis zu seinem letalen Ende (8. XI. 1919) beobachtet. Der Fall stand also 8 Jahre in fast ständiger klinischer Beobachtung.



28. XI. 1911. Der Herd hat an Größe zugenommen und erreicht jetzt die Größe einer Kinderhandfläche. Er zeigt einen durch Eiter abgehobenen Epidermiswall. Gleichzeitig treten neue Herde auf dem linken Zeigefinger, auf dem rechten Ringfinger, Daumen und Handrücken (siehe Abb. 1) auf und nehmen die Gestalt stark wuchernder, matscher Granulationen an, die nach außen durch zahlreiche Pustelchen begrenzt werden. Unter dem Nagelfalz des Ringfingers entleert sich Eiter, der Nagel ist beweglich und braunrot verfärbt.



Abb. 1.

Die bakteriologische Untersuchung des Eiters ergibt zahlreiche Staphylo- und Streptokokken.

Laryngologischer Befund (Prof. Grossmann): Bis auf mangelhafte Adduction der Stimmbänder während der Phonation nichts Abnormes.

22. XII. Blutbefund: Rote Blutkörperchen 6 848 000, weiße Blutkörperchen 9900. Hämoglobin (Sahli) 80%. Differentialzählung der Leukocyten: 20% kleine, 14% große Lymphocyten, 19% Eosinophile, 47% Neutrophile. Harnbefund: Spez. Gew. 1017. Sediment: Lymphocyten, Plattenepithelien, geringe Mengen von Albumen.

29. XII. Exstirpation des Erkrankungsherdes am Knie im Gesunden. Therapie: Wasserstoffbäder für die Affektionen der Hand. Arseninjektionen.

3. I. 1912. Während das Zentrum des exstirpierten Erkrankungsherdes granuliert, bildet sich in der Peripherie neuerdings ein deutlicher, stellenweise bis

zu 1 cm breiter Bläschensaum. Am 4. rechten und 2 linken Finger haben sich rasch fortschreitende, eitrig belegte Vegetationen gebildet.

15. I. Die Vegetationen am Knie nehmen peripherwärts zu und sind gegenwärtig in zwei, stellenweise in drei konzentrischen Kreislinien um den schmäler gewordenen, rein granulierenden zentralen Herd angeordnet. Der periphere Pustelsaum ist wieder sehr undeutlich geworden. Die Vegetationen an den Fingern schreiten peripherwärts fort, sind jedoch deutlich abgeflacht. Am rechten Unterarm ein linsengroßes, dunkelrotes, flaches Knötchen, welches im Zentrum eine Borke trägt.

15. II. Am Nagelpfalz des linken Daumens findet sich ein Eiterbläschen von ungefähr Linsengröße.

23. II. Am harten Gaumen zwei kleine, graugelbe Pustelchen.

1. III. Erscheinungen an der Gaumenschleimhaut geschwunden. Die zentralen Partien des Herdes unter dem Knie zeigen sehr zahlreiche Epithelinseln, an der Peripherie matsche, schwierig belegte Granulationen. Der Erkrankungsherd am linken Daumen zeigt deutliche Tendenz zur Ausbreitung. Der rechte 4. Finger hat fast vollständig normales Aussehen erlangt, nur ist die Haut in der Umgebung des Nagels etwas dunkler pigmentiert, der Nagel selbst etwas brüchig. Beim 2. Finger an der linken Hand ist die Haut in der Umgebung des Nagels leicht verdickt und schuppend, der Nagelfalz etwas abgehoben, der Nagel selbst vielfach verkrümmt. Auf dem linken Daumen findet sich rechts neben dem Nagel ein Granulationspfropf, der Nagel selbst ist in toto in Abhebung begriffen, die Haut des Nagelfalzes stark maceriert.

4. III. Oberhalb und lateral vom linken Mundwinkel auf geröteter Basis zwei kleine Gruppen zum Teil konfluierender Pusteln.

22. III. Neosalvarsaninjektion 0,3. Röntgenbestrahlung der Finger und des Knieherdes mit 4 H.

I. IV. Auf dem harten Gaumen, entsprechend dem letzten Molar, eine Gruppe von Pusteln an der Innenfläche der Mundschleimhaut, den Zahnreihen entsprechend pustulöse, zum Teil konfluierende Efflorescenzen.

12. IV. Die Wucherungen auf dem Herd unterhalb des Knies bedeutend flacher, zum größten Teil gereinigt, nur noch zum Teil mit schmutziggelben Borken bedeckt. In der Peripherie ein schmaler, fest anliegender Pustelsaum. Der früher vorhandene üble Geruch ist geschwunden. An dem Daumen der linken Hand sind die Granulationen gleichfalls abgeflacht, in Epithelisierung begriffen, nur um den Nagel herum findet sich ein mächtiger Pustelwall.

20. IV. Am behaarten Kopf Pustelbildung in circinärer Anordnung.

26. IV. Hände und Kopf Röntgenbestrahlung mit 3 H.

Pat. verläßt gebessert das Spital.

II. Aufnahme am 18. XI. 1912.

Seit dem letzten Spitalaufenthalt der Pat. trat in ihrem Krankheitszustande insofern eine Änderung auf, als ungefähr im Juni 1912 der Herd am rechten Ringfinger abheilte und seit ca. einem Monat ein Herd auf dem linken Handrücken auftrat und sich auch der Herd am linken Unterschenkel vergrößerte.

Status praesens: Der Handrücken der linken Hand mit Übergreifen auf die Beugefläche des Handgelenkes und auf den Thenar ist von der Dermatose ergriffen, ebenso die Finger mit Ausnahme der peripheren und dorsalen Hälfte des kleinen Fingers, des Ring- und des Mittelfingers, sowie der Volarfläche des letzteren. Auf diesem Gebiet zeigt sich eine drusig unebene, graugrün belegte, eigentümlich fötid riechende Vegetationsmasse mit blaßroten Wärzchen, die den Belag durchdringen. Sie ist in dem mittleren Anteil beiläufig 1 cm hoch, in den peripheren Anteilen ca. $^1/_2$ cm, ist derzeit am stärksten entwickelt auf dem ulnaren



Teil des Handrückens und dem basalen dorsalen Teil der drei äußeren Finger, übergeht allmählich in die akut gerötete, aber glatte Haut der früher erkrankt gewesenen dorsalen Anteile des Daumens und Zeigefingers, an deren Endphalangen die volaren Flächen jedoch noch flacher, weniger warzig aussehen und kleine Pustelchen aufweisen. Der Nagelfalz zeigt Eiterbildung, der Nagel selbst ist unregelmäßig quer gefurcht mit feineren Längsfurchen, zeigt an der Lunula eine weiche Beschaffenheit. Die fortlaufende Begrenzung des erkrankten Gebietes ist teils fein zackig, teils großwellig, nach außen konvex begrenzt. Längs dieser Grenze zieht sich ein eitrig unterminierter Pustelwall, der genau den Linien des Konturs folgt und von einem subakut geröteten Saum begleitet ist. Am rechten Zeigefinger findet sich eine etwas flachere, zum Teil fein samtartig, drusig unebene, zum Teil mehr glatte Erkrankung von blaßroter Farbe mit einem weißlichgrünen Belag bedeckt, in den frischeren Partien mit Pustelchen besetzt. Begrenzt wird diese Bildung durch eine feinzackige, wellige Linie, der ein ebenso verlaufender, eitrig abgehobener Blasenwall folgt, der seinerseits wieder von einem roten, subakut hyperämischen Hof gefolgt ist. Die so begrenzte Plaque greift von der Dorsalfläche auf die Volarfläche über, von der nur ein schmaler Streifen verschont wird.

Auf dem linken Unterschenkel (siehe ersten Spitalaufenthalt) zeigt sich statt der früheren Affektion eine chronisch passiv-hyperämische, etwas deprimierte Narbe und um diese eine teils flache, bis auf die Rötung und braune Verfärbung normal aussehende Haut, die sich von der Patellargrenze herab erstreckend, bis zur Mitte des Unterschenkels reicht, wo sie in einen 3—4 cm breiten, verrucösen Wall übergeht, der teils von trockenen, weißlichgrauen, teils von feuchten, grüngelben Belägen bedeckt ist, durch den die rötlich-papillomatösen Bildungen hervorschauen. Nach außen findet sich eine von kleinen Pusteln gebildete, girlandenförmig die Affektion begrenzende Linie, peripher hiervon eine subakut rote Zone.

Die Pat. stand nunmehr mit Unterbrechungen bis zu ihrem Tode in Beobachtung der Abteilung, da jedoch vom Jahre 1913 bis 1918 das früher erwähnte Zustandsbild nur einigermaßen variiert (Auftreten der beschriebenen, scharf umgrenzten, von Pustelsäumen umgebenen Plaques, deren Basis lebhafte, üppige Vegetation zeigte), sich an verschiedenen Körperstellen, insbesondere den unteren Extremitäten und den Handflächen und Fingern wiederholte, sollen nur die in dieser Zeit auftretenden neuen Erscheinungen aus Raummangel in aller Kürze hervorgehoben werden. Zunächst traten im Laufe der Jahre 1914, 1915 und 1916 wiederholt die genannten plaqueartigen Bildungen, jedoch mehr in Form von aus einzelnen follikulären Pusteln bestehenden Herden im Bereiche der behaarten Kopfhaut auf, die zeitweise fast ganz von der Affektion befallen war. Dieselbe heilte jedoch unter indifferenter Therapie (2 proz. Resorcinwasser-Umschläge, Borsalbenverband usw.) Ende 1917 fast vollständig aus, so zwar, daß der Haarwuchs als beinahe normal bezeichnet werden konnte. Hervorzuheben wäre noch das Befallensein des Genitales und der Circumanalgegend. An den genannten Partien, insbesondere an den äußeren großen Labien, an der Innenfläche der Oberschenkel, perineal sowie um die Crena ani stellten sich im Laufe der Jahre 1916 und 1917 zahlreiche, ebenfalls plaqueartige, scharf umschriebene Bildungen mit einem circinären Pustelsaum ein, wobei besonders betont sein mag, daß die Pustelchen fast nie die Größe eines Hanfkornes überstiegen, sobald sie eine bestimmte Größe erreicht hatten, konfluierten und nach Verlust der Blasendecke eine sehr üppige, drusig-warzige Wucherung des Pustelgrundes mit gelblich-schmierigem Belage aufwiesen. Auch ad nates konnten im Verlaufe der Jahre 1914 bis 1916 wiederholt Schübe der beschriebenen, aus kleinsten Pustelchen zusammengesetzten, in Vegetation übergehenden Bildungen beobachtet werden,

die nach einigen Wochen unter indifferenter Therapie und unter geringer Pigmentation abheilen. Die Affektion im Munde, die zu Beginn der Erkrankung (1911—12) beobachtet worden war (Pustelbildung auf der Wangenschleimhaut, sowie der Zunge mit deutlicher Gruppierung von sehr kurzer Dauer), trat in den Jahren 1916 und 1917 wiederholt vorübergehend auf, ohne jedoch große, speckig belegte Flächen zu bilden, sondern um nach spontaner Reinigung der konfluierten Pustelgrundlagen in wenigen Tagen zu epithelisieren. Schließlich seien noch vereinzelte



Abb. 2.

Pustelbildungen ebenfalls unter Gruppenbildung um die Nasenöffnung und an der Nasenschleimhaut erwähnt, die geringe Wucherungstendenz zeigten. Im Januar 1916 war auch die Stirne, der Nasenrücken und die Nasenspitze, die vor den Ohren gelegene Wangengegend, Kinn, Hals-, Nacken- und Brustpartien, sowie die Umgebung des Mundes von den an den Extremitäten beschriebenen Efflorescenzgruppen (circinäre Pustelbildung mit sekundären Vegetationen) ergriffen (siehe Abb. 4). Ende 1917 traten lebhafte Vegetationen, die an breite Kondylomen erinnern, im Bereiche beider Axillen auf.

Die wiederholt vorgenommene Differentialzählung des Blutes ergab insofern eine Änderung, als die eosinophilen Zellen bis 26,5%, ein wohl einzig dastehender Befund, stiegen. Das Serum der Pat. agglutinierte den aus frischen

Pusteln gezüchteten Staphylokokkenstamm bis zu einer Verdünnung von 1 : 320, es agglutinierte drei andere Stämme von pathogenen Staphylokokken bis zu Verdünnungen von 1 : 80 bis 1 : 160. Da an eine Staphylodermia vegetans (Dr. Lier) gedacht wurde, wurde Pat. mit Autovaccine in steigenden Dosen behandelt, was jedoch nur eine vorübergehende Besserung der Erscheinungen zur Folge hatte. Endlich mag der sich ständig erneuernden miliaren Pustelbildung an den Volar- und Dorsalflächen der mit der Zeit verkrümmten Finger (siehe Abb. 2 und 3), sowie der Volae manus Erwähnung geschehen, die jedoch ebenfalls unter Resorcinumschlägen nach Eröffnung der Pustelchen unter geringer Pigmentation



Abb. 3.

abheilten; die Verkrümmung der Hände mag durch die beiliegende Abb. 3 wiedergegeben werden, sie trat Ende 1918 auf.

Der Röntgenbefund ergab (Dr. Hass, Universitätsinstitut Professor Lorenz): Hochgradige Osteoporose an den Gelenksenden sämtlicher Handknochen mit weiten Maschen der Spongiosa und Verdünnung der Trabekel; Endphalangen der beiden ersten Finger, nach oben luxiert; Trabekel; einzelne Mittelphalangen zeigen eine verschmälerte Diaphyse. Sonst sind keine Anzeichen für grobanatomische Veränderungen vorhanden. Das Ganze spricht für eine trophische Störung, wofür auch lacunenartige Aufhellungen im Markraume beider Tibien sprechen.

Da ab Januar 1919 verschiedene experimentelle Untersuchungen an der Haut der Pat. vorgenommen wurden und das Krankheitsbild neuerdings Varianten zeigte, mag die ausführliche Krankengeschichte von diesem Zeitpunkte bis zum Tode folgen.

9. I. 1919. Eine Randpartie mit geringer Infiltration der Haut wird mit Histopin (Staphylokokkensalbe) eingerieben (Abschluß mit Uhrglas.)

10. I. Große Pusteln aufgetreten. Eine normale Hautpartie wurde scarifiziert und mit Histopin bestrichen. Dieselbe befand sich am linken Oberarm weit entfernt vom erkrankten Gebiet, ebenso wurde eine nicht s arifizierte Hautpartie be-

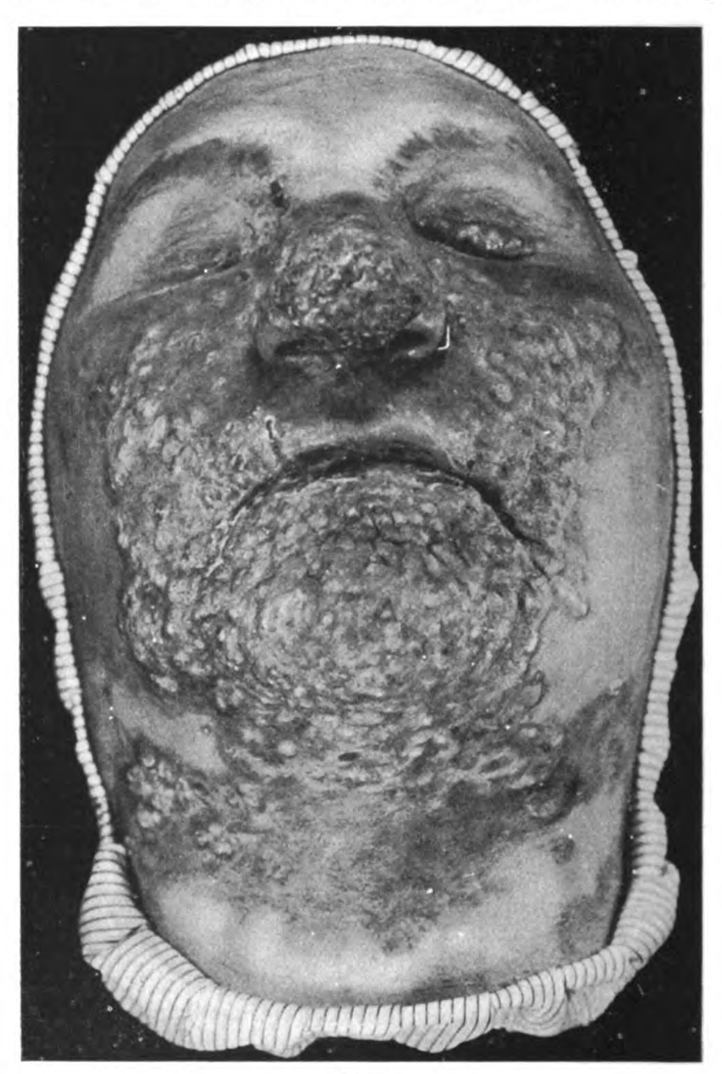


Abb. 4.

handelt. Temp. 38°. Ferner wird eine narbig abgeheilte Partie mit Histopin und Uhrgläschenabschluß bestrichen, zur Kontrolle eine ebensolche Partie ohne Histopin mit einem Uhrschälchen bedeckt.

11. I. Beide s arifizierten Stellen unverändert. Die mit Histopin und Uhrschälchen behandelte Partie zeigt drei Pusteln, die unter dem Uhrschälchen unbehandelt verwahrte Stelle ist völlig unverändert. — Pat. erhält je $^1/_2$ ccm Autovaccine 4 und 5 gemischt.

12. I. Keine Temperatursteigerung.

14. I. bis 2. II. Pat. erhält stets nach zwei fieberfreien Tagen (sie hat häufig Abendtemperaturen über 38°) je 1 ccm Autovaccine 4 und 5 in steigender Dosis 5 Millionen bis 500 Millionen. Irgendein sichtbarer therapeutischer Effekt (Zurückgehen der Efflorescenzen, Temperatur usw.) ist nicht zu sehen.

2. II. Da sich heute eine frische Aussaat kleinster, mit einem akut entzündlichen Saum umgebender Pustelchen auf der rechten Brusthälfte entwickelt, die Gruppen bilden, dann konfluieren, ihre Decke verlieren und schließlich in Plaqueform zu leicht eitrig belegten, verrucösen Vegetationen sich gestalten, wird die Autovaccinetherapie als erfolglos aufgegeben.

6. II. Neuerliches Fortschreiten der Pustelbildung über die ganze rechte Brusthälfte.

28. I. Blutbefund (Dr. Gstrein): Leukocyten 12 250, 15,1% Lymphocyten, 6,1% Mononucleäre, 51,2% Neutrophile, 26,5% Eosinophile.

18. II. Unter H_2O_2-Waschungen und 2 proz. Resorcinumschlägen hat sich die neue Aussaat wesentlich zurückgebildet.

26. II. Die Herde an beiden Unterarmen sind mit Verdickung der Haut und Pigmentation fast völlig abgeheilt. Befund der Hände: Die Finger sind verschmächtigt, die Haut darüber atrophisch, gespannt, an die Unterlage mehr oder weniger fixiert, die Interdigitalräume offenbar infolge von Inaktivitätsatroph eingesunken; die Bewegungsfreiheit in allen Metacarpophalangeal- und Interphalangealgelenken sehr gering. Die Gelenke größtenteils in Streckstellung gehalten, nur die Endphalangen des rechten kleinen und Ringfingers in Beugestellung fixiert. Pat. wird auf das Wasserbett gebracht.

28. II. Am Nacken und den oberen Partien des Rückens findet sich eine neue starke Aussaat von Pustelchen mit entzündlicher Umgebung; diese stehen zunächst isoliert, es treten bald neue auf und diese bilden dann Gruppen.

2. III. Excision einer frischen Efflorescenz am Rücken zwecks histologischer Untersuchung.

8. III. Die Efflorescenzen am Rücken unverändert, es treten auch vereinzelte Pustelchen an den Beinen auf.

10. III. Neuerliche Excision einer ganz frischen Efflorescenz am Rücken. Allgemeinbefinden der Pat. gut, sehr gute Appetenz. Seit ca. 6 Jahren zessieren die Menses.

15. III. Die Herde auf Brust, Rücken und oberen Extremitäten unter Pigmentation abgeheilt. Am Nacken und linken Unterschenkel neue vegetierende Efflorescenzen.

28. III. Neuer Nachschub von Vegetationen am Rücken und auf der Brust, Guirlandenform, ca. 3 mm breiter, eitriger Saum, Irisformen.

10. IV. Es haben sich große, gyrierte, scharf umschriebene, mit einem scharfen, von Eiter abgehobenen Epithelsaum umgebene Plaques, namentlich auf der Brust gebildet.

26. IV. Die Efflorescenzen im Gesicht in Abheilung.

Ab. 2. V. Sol. arsen. Fowleri dreimal täglich 2—15 Tropfen.

10. V. Abflachung der Efflorenscenzengruppen.

22. V. Fast alle Herde am ganzen Körper in Abheilung unter Pigmentation. Einzelne Pusteln auf den pigmentierten Partien. Auf der linken Augenbrauenhaut gyrierte, spärliche, der Blasendecken beraubte, flache, scharf umschriebene Erosionen, ebenso auf der Haut des rechten Unterlides. An der Nase einzelne, zu Plaques konfluierte Pusteln.

24. V. Temp. 38,7°.



26. V. Am ganzen Körper fast ohne Pusteln, nur auf den oberen Augenlidern einzelne, zu Girlanden konfluierende Pusteln.

31. V. Am Stamm, namentlich an den oberen Extremitäten, am linken Unterschenkel, weniger im Gesicht eine neue Aussaat von Pusteln auf geröteter Basis. Starke Schmerzen.

3. VI. Die Aussaat schreitet fort. Täglich Temp. bis 38,1°.

28. VI. Langsames Heilen der Vegetationen unter Pigmentierung. Gegen Abend stets geringe Temperatursteigerungen.

6. VII. Morgentemp. 38°. Allgemeinbefinden gut. Fortsetzung der Arsenmedikation. Abendtemp. 39,5°.

8. VII. In beiden Inguinalgegenden entstehen große Gruppen girlandenförmig angeordneter, schlaffer Pusteln. Temperatursteigerungen nicht unter 37,8°. Burowumschläge.

21. VII. Pat. hat seit Wochen abendliche Temp. bis gegen 38°, in den letzten Tagen sogar Fieber über 38°. Heute Auftreten einer neuen Aussaat von stecknadelkopfgroßen bis bohnengroßen (offenbar durch Konfluenz entstanden) Pusteln, die sogleich beim Aufsch ießen als Pusteln auftreten. Umgebende Haut gerötet. Die Eiterpustelchen sind meist zu Gruppen angeordnet, jedoch auch stellenweise ganz vereinzelt auf sonst normaler Haut (aberrante Pustelchen). Befallen ist die rechte Achselhöhle, beide Handrücken, einzelne Pustelchen auf den Volae manus, in inguine, sowie an der Streckseite des rechten Unterschenkels. Am behaarten Kopf- und Oberlid des rechten Auges einzelne, bereits mit Borken bedeckte Pustelchen.

22. VII. Pat. kommt wieder ins Wasserbett, wo sie sich, namentlich nach Eröffnung der Pusteln, viel wohler fühlt.

26. VII. Das pustulöse Exanthem hat sich an den beschriebenen Stellen stärker ausgebreitet, ist auch auf die Nasenspitze übergegangen. Mydriasis offenbar durch irrtümliche Atropineinträufelung. Abendtemp. 39°.

31. VII. Rückbildung sämtlicher Herde, namentlich an den Händen und Armen; am linken Unterschenkel Auftreten von annulären Pustelplaques. Allmählicher Übergang in Vegetationen, die sich abflachen. Neue pustulöse Herde auf den Wangen, die auf geröteter Haut aufsitzen. Täglich Abendtemp. bis 37,8 bis 38°.

24. VIII. Efflorescenzen in Rückbildung, stets Abendtemp. bis 38°.

5. IX. Plötzlich Temperaturen, die sich ständig über 38° bewegen, aber auch bis 39° und darüber hinausgehen. Auf der Haut zahlreiche Pustelchen auf akut entzündlich geröteter Haut mit stellenweiser Kreisbildung.

13. IX. Heftiger Darmkatarrh (täglich vier Stühle und mehr). Tierkohle, Tannalbin, Diät.

17. IX. Neue, flache Bläschen, die bald suppurierten, auf der Mundschleimhaut und Unterlippenschleimhaut. Efflorescenzen auf dem Stamm in Rückbildung. Morgentemp. 37,5. Ein Knoten (Ringfinger der linken Hand, Grundphalange) von über Hirsekorngröße zeigt akut entzündliche Rötung, starke Druckschmerzhaftigkeit, Fluktuation.

20. IX. Knoten durchgebrochen (Sekretentnahme unmöglich).

25. IX. Ständige Magenbeschwerden, Brechreiz, Appetitlosigkeit. 3—4 weiche Stühle täglich.

2. X. Hautaffektion auf dem Stamm fast abgeheilt, ebenso auf Gesicht und Kopf, nur zwischen den Zehen, auf den Ober- und Unterschenkeln, spärlich am Rücken vereinzelt und gruppiert stehende Pusteln. Täglich Temp. bis ca. 38°.

8. X. Harn: sauer, rotgelb, trüb; spez. Gewicht 1025; Eiweiß und Zucker fehlen; Azeton in geringer Menge; Urobilin und Urobilinogen vorhanden; Sediment:



massenhaft Sed. lateritium, außerdem zahlreiche Plattenepithelien und Eiterkörperchen.

14. X. Status idem. Pustelchen in Eintrocknung.

26. X. Untertemperaturen, Apathie.

4. XI. Zunehmende Schwäche.

8. XI. 8 Uhr früh Exitus.

Sektionsbefund (Prof. Bartel): Schwielige Konglomerattuberkulose beider Lungen in Form bis wallnußgroßer, spärlicher Herde und einzelner hanfkorngroßer Tuberkel irregulär über beide Lungen verteilt. Im linken Unterlappen Bronchiektasie und käsige Peribronchitis. Anwachsung der Lungenspitzen nach Tuberkulose und der Lungenbasis beiderseits am Zwerchfell. Chronische Tuberkulose der bronchialen und parabronchialen Drüsen, in einer großen anthrakotischen Trachealdrüse kleiner Kalkherd, in anderen Drüsen kleinere und größere Käseherde. Tuberkulöses Ulcus der Ileocökalklappe mit Verdickung der Darmwand, polypöse Wucherung und Vereinigung der Klappen nach Art eines Ileocökaltumors. Vereinzelte rezente tuberkulöse Ulcera im Ileum und anschließend an den Ileocökalprozeß im Colon. Der Ileocökalgegend entsprechend kirschengroße tuberkulöse Lymphome in spärlicher Zahl. Im Dünndarmgekröse zahlreiche, bis wallnußgroße, fast total verkäste Lymphdrüsen, desgleichen ileocal und inguinal rechts und links. An letzterer Stelle bohnengroße Drüsen mit käsigen Einsprengungen. Peritonitis tuberculosa des kleinen Beckens und des angrenzenden Dünndarmgekröses mit zahlreichen akuten und subakuten, sowie schwieligen Konglomerattuberkeln, käsige Endometritis und chronische Tubentuberkulose beiderseits mit perimetrischen Verwachsungen, Anwachsungen der Leber und Milz am Diaphragma. An der Milz spärliche, kleine Konglomerattuberkel. Chronisches Lungenemphysem. Herzatrophie. Hochgradige Fettleber. Fettige Degeneration der Nieren und Marasmus.

156 cm lange, gracile Leiche. Milzfollikel hyperplastisch. Deutlicher Etat mamelonné des Magens. Spitze Harnblase. Rechtes Ovar cystisch. Kleine Cysten im linken Ovarium. Lingua serotalis. Pustulöse Haut und Schleimhaut, in inguine rechts mit deutlicher Pustelbildung. Ulcus außen fast gereinigt. Rechts am Thorax in Rippenbogenhöhe Hautnarben nach abgeheilten Prozessen.

Bakteriologisch: Im Herzblut Diplokokken in Reinkultur.

Histologie der jungen Efflorescenz. Die Primärefflorescenz bildet eine knötchenförmige (siehe histologisches Bild 1, Abb. 5) Anhäufung von Infiltratzellen unter einer umschriebenen Stelle der Epidermis, häufig an den Follikeln; an dieser Stelle ist das Stratum germinatum und das Stratum spinosum durchsetzt von Leukocyten, die in kleineren Epidermislücken gelegen sind, das Stratum corneum darüber ist von einer Flüssigkeit kräftig abgehoben, die ebenfalls leukocytenhaltig ist. Das Cutisinfiltrat, das ungefähr drei Papillenbreiten umfaßt, erstreckt sich in das Stratum reticulare cutis im Gegensatz zum typischen Pemphigus, bei dem es sich um eine entzündliche, flächenhafte Erkrankung der Cutis-Epidermisgrenze handelt mit Abhebung der ganzen Epidermis, so daß am Blasengrund gar nichts oder nur geringe Reste des Stratum germinatum haften bleiben. Die Abgrenzung des Stratum germinativum der in die Tiefe wachsenden Retezapfen ist unscharf, was durch die Auflösung der Epidermis-Cutisgrenze bei Durchwanderung der Leukocyten erklärt werden kann. Die Zapfen werden plumper, der Papillarkörper zeigt Infiltrate, die sich rings um die erweiterten Capillaren lokalisieren und größtenteils aus Lymphocyten bestehen. Stellenweise sieht man erweiterte Capillaren, in denen eosinophile Zellen oft im Begriffe sind, die Gefäßwände zu verlassen. In der Umgebung der genannten Capillaren sieht man zahlreiche Zellen, deren Anordnung in eine bestimmte Kategorie Schwierigkeiten be-



reitet. Es handelt sich um Elemente, welche einen ungewöhnlich großen, blaß gefärbten, meist ovalen Kern besitzen, der gelegentlich ein Kernkörperchen trägt, dessen Protoplasma jedoch nicht genau abzugrenzen ist, oft scheint es, als wäre überhaupt keines vorhanden, doch dürfte dies mit irgendwelchen Schrumpfungsvorgängen zusammenhängen. Am ehesten könnte man meinen, daß es sich um irgendwelche adventitielle Histocyten (Marchand) handelt.

Histologischer Befund im Stadium der Vegetation. Die Vegetationsmasse wird gebildet von einem System besonders langgezogener, manchmal kolbenartig abgerundeter, aus ödematösem Bindegewebe bestehender, an der Spitze von Fibrinnetzen durchsetzter Papillen. Zwischen diesen ist das Stratum spinosum

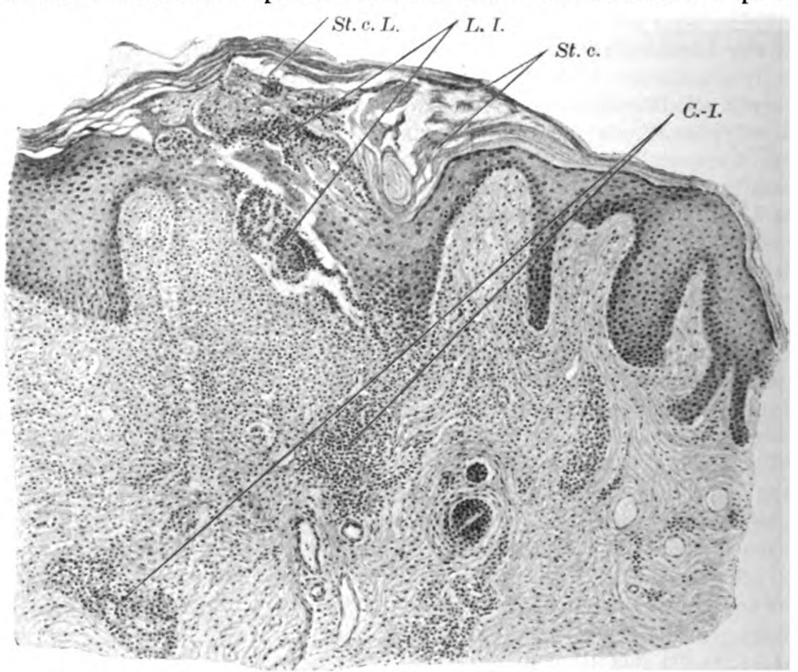


Abb. 5. *St. c. L.* = Stratum corneum-Lücke; *L. I.* = Leukocytäres Infiltrat; *St. c.* = Stratum corneum; *C.-I.* = Cutisinfiltrat.

beträchtlich verbreitert (Akanthose). Die Intercellularräume sind ein wenig erweitert (Spongiosa) und zu größeren und kleineren Lücken auseinandergedrängt. Die Lücken sind stellenweise von beträchtlicher Größe und ausgefüllt von mononukleären, polymorphkernigen und besonders vielen eosinophilen Zellen. Ein Stratum granulosum ist nur stellenweise erhalten, die einzelnen Zellagen des Stratum corneum erweisen sich noch kernhaltig (Parakeratose). An anderen Stellen liegt aber so hochgradige Hyperkeratose vor, daß die Räume zwischen den Papillen dicht erfüllt sind von desquamierten Hornlamellen. Die Malpighische Schicht in ihrer Gänze wird von vergrößerten Papillen mannigfach zerklüftet, die Leisten derselben zerwühlt. Bei der Durchsicht einer ganzen vegetierenden Fläche fällt es auf, daß der Papillarkörper und das Stratum reticulare cutis an einzelnen Stellen durchsetzt sind von einem leukocytären Infiltrat, das sehr reichlich von eosinophilen Zellen gebildet wird (histologisches Bild 2, Abb. 6), so daß es den Anschein hat, als würde es aus diesen allein bestehen; es greift in die Epidermis hinein und ergießt sich in die oben beschriebenen Epidermislücken. An anderen Stellen tritt das Infiltrat ganz zurück und die Vegetationen bestehen dort nur aus

den vergrößerten Papillen mit wenigen Infiltratzellen, namentlich nur mit spärlichen eosinophilen Zellen. An den Stellen, wo im Papillarkörper und in der Epidermis das an Eosinophilen reiche Infiltrat vorherrscht, ist die Epidermis-Cutisgrenze undeutlich; an jenen Stellen aber, wo die papillomatöse Wucherung rein hervortritt und die Infiltration zurücktritt, ist die Grenze im Gegenteil sehr scharf gezeichnet. Letztere Stellen sind diejenigen, über welchen eben die Hyperkeratose entwickelt ist, die ersteren, nämlich deren von Leukocyten und Infiltrat (eosinophil) durchsetzte Epidermis, zeigen Parakeratose. An diesen Stellen findet man auch noch Reste des speckigen Belages in Form einer aus Leukocyten und veränderten

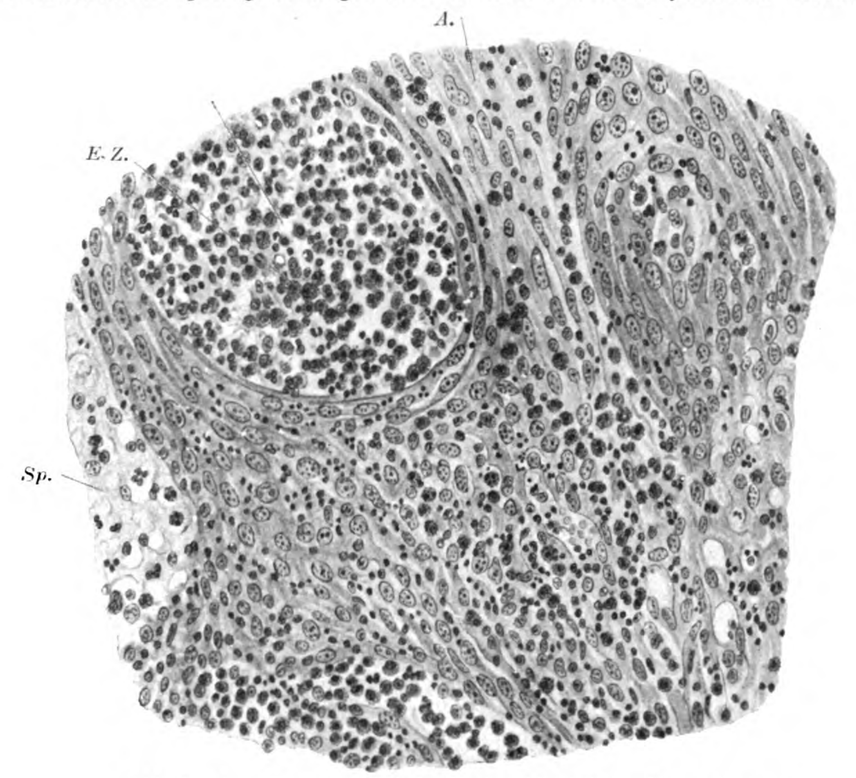


Abb. 6. *A.* = Akanthose; *E. Z.* = Eosinophile Zellen; *Sp.* = Spongiose.

Epidermiszellen bestehenden Schicht. Veränderungen der Gefäßwände der Cutis und Subcutis bestehen nicht.

Wenn wir nun das von uns ausführlich beschriebene, selbst beobachtete Krankheitsbild mit dem Pemphigus vegetans einerseits, andererseits mit dem, was Hallopeau ursprünglich als Pyodermite végétante klinisch und pathologisch-anatomisch beschrieben hat, vergleichen. so ergibt sich folgendes: Man kann die Hallopeausche Erkrankung nicht, so lange wir ohne Kenntnis des Krankheitserregers des Pemphigus sind, der Pemphigusgruppe einreihen, auch ist das von dem genannten Autor beschriebene Krankheitsbild in seiner Symptomatologie nicht derart fest, daß es als besondere fixe Form angesprochen

werden kann. Als Beweis hierfür mag gelten, daß in der Zeit seit der Aufstellung des Begriffes der Pyodermite végétante bis 1910 von Ledermann, Nobel, Gaucher und Malloizel, Sakurane und Shiga, sowie De Azúa, ferner Proceps und Francon wohl der genannten Dermatose überaus ähnliche Krankheitsbilder beschrieben wurden, diese jedoch nicht mit Sicherheit eingereiht werden konnten, insbesondere weil ja Hallopeau in seiner zweiten Mitteilung das Leiden für die suppurierende Form des Pemphigus vegetans erklärt. Dies führt uns zur Frage der Primärefflorescenz. Diese ist in den klassischen Fällen des Pemphigus vegetans im Anfange immer eine mit klarer, seröser Flüssigkeit gefüllte, durchscheinende Blase, die sich allerdings bald trübt und eitrig wird und das Phänomen der Sedimentierung der Eiterkörperchen aufweist. Diese Umwandlung in eine Pustel kann nach Frühwald sehr rasch vor sich gehen, ja Jourdanet (zitiert nach Frühwald) sah, daß die Blasen sich in wenigen Stunden zu Pusteln umwandelten. Das auf normaler Haut auftretende Bläschen kann sich bei der Umwandlung seines Inhaltes in Eiter mit einem roten Hof umgeben. Nach Haslund, Weidenfeld, Rutherford und Hallopeau können als erste Efflorescenzen auch Pusteln auftreten, Müller sah Blasen mit hämorrhagischem Inhalt, Grünwald Hämorrhagien in der Mitte der Blase, Oppler beobachtete in den Blasen eine fibrinartige, in toto abhebbare Schwarte, Du Mesnil eine breiartige Masse; ja sogar Knötchen wurden als Primärefflorescenz des Pemphigus vegetans beschrieben (Müller, Oppler, Philippson und Filetti, Rille).

Betrachtet man das Leiden als eine Abart des Pemphigus vulgaris (Neisser, Schischa, Mrazek, Lippmann, Leiner, v. Zumbusch, Blumenthal), so muß man energisch dagegen Stellung nehmen, daß das klassische Bild des Pemphigus, die wasserklare Blase, auf diese Weise völlig ihre diagnostische Bedeutung verliert, trennt man aber den Pemphigus vegetans völlig vom Pemphigus vulgaris ab, so wäre darauf hinzuweisen, daß sehr zahlreiche vegetierende Formen bei den verschiedensten Krankentypen beschrieben wurden, so z. B.: Bei der Dermatitis herpetiformis Duhring (Wickham und Gudelo, Fordyce, Constantin), der Tuberculosis verrucosa cutis (Riehl, Paltauf, Morrow), den Lichen ruber planus (Guy), der Elephantiasis (Gerstav, Simon, Virchow, Alexander), den Pernionen (Secheryon), pustulösen Folliculitiden (Herxheimer, Leloi), der Sycosis simplex (Lancy, Hebra), der Psorospermosis follicularis (Kaposi), dem Molluscum contagiosum (Kaposi), der Impetigo herpetiformis (Zeisler, Du Menil und Marx), der Impetigo contagiosa (Isaac, Herxheimer, Behrend), den Varicellen (Julius Müller), dem Erythema exsudativum (Breda), dem Herpes (Pfuhl, Bataile,

Fournier), dem Herpes zoster (Vörner), dem Ekzem (Hallopeau, Huber, Pusey, Pini, Kromayer, Ferrand), dem Eczema seborrhoicum (Perrin, Wende und Degroat, Pucey, Montgomery), dem Syphiloide posterosive (Jacquet), der Syphilis framboesiformis usw. (zitiert nach Cronquist).

Als tatsächlich gemeinsam muß das fast konstante Auftreten sowohl des Pemphigus vegetans als der Hallopeauschen Dermatose an gewissen Prädilektionsstellen (Genitale, Genitocruralfalte, Leistenbeuge, Mons veneris) angesehen werden, wovon unser Fall sich durch Auftreten der Primärläsion, einer Pustel mit Entzündungshof, am Unterschenkel unterscheidet. Die im Munde auftretenden Bläschen und Pusteln hinterlassen bei den früher genannten Erkrankungen sehr schmerzhafte Epithelabhebungen mit eitrigem Belage, während bei unserer Dermatose wohl zahlreiche, stecknadelkopfgroße, am Zahnfleisch und harten Gaumen lokalisierte Pusteln auftraten, die aber niemals konfluierten oder größere Flächen der Epidermis abhoben, sondern spontan heilten und schmerzlos waren. Hinzuweisen wäre noch auf das Auftreten von Phlegmonen bei Hallopeaus Dermatose, was ein Fortschreiten der hypothetischen Erreger oder eventueller sekundärer Infekte in die Tiefe bedeutet, eine Tatsache, die beim Pemphigus vegetans und auch bei der von uns beobachteten Dermatose niemals gesehen wurde.

Auch die Prognose muß als differentialdiagnostisches Moment herangezogen werden. Wie allgemein bekannt, ist die Prognose des Pemphigus vegetans sehr ungünstig. Frühwald hat aus der Weltliteratur nur 4 Fälle (Fox, Havas, Frühwald, Feulard) zusammengestellt, die 2—12 Jahre rezidivfrei blieben, während die Pyodermite eine günstige Prognose gibt, ja sogar mit einfachen Mitteln, adstringierenden Bädern, Umschlägen usw. geheilt werden kann. Die Fälle von Pemphigus vegetans, die mein Chef beobachtet hat, haben sämtliche mit Blasen begonnen. Auch ein jetzt auf der Abteilung in Beobachtung befindlicher Fall. Die Fälle, die sowohl Neumann als Ehrmann beobachtet haben (letzterer war während der ganzen Zeit, wo die beschriebenen Fälle in Beobachtung standen, Assistent der Klinik), als auch die später untersuchten Fälle endeten alle letal, und zwar spätestens innerhalb von 2 Jahren. Bei unserem Falle kann von einer Rezidivfreiheit wohl nicht gesprochen werden, da die Kranke durch 8 Jahre mehr oder weniger ständig ihre Dermatose zeigte, ständig Pusteln aufwies, das Allgemeinbefinden nichtsdestoweniger ein sehr gutes war, sofern es nicht durch Tuberkulose, die sich in der letzten Zeit vor dem Tode sehr verschlechterte, getrübt war. Die Kranke starb 8 Jahre nach dem Auftreten des Leidens und die Obduktion ergab als Todesursache schwerste tuberkulöse Veränderungen fast aller inneren



Organe, wobei bemerkt werden muß, daß die Obduktion bei Pemphigus vegetans, falls überhaupt ein Befund zu verzeichnen ist, nur parenchymatöse Schwellung der inneren Organe und intestinale Blutungen aufweist. Während Bernhard, Halkin, Wiegmann, von Zumbusch, Jochenson und Frühwald an der Identität der früher genannten Prozesse (Pyodermite végétante und Pemphigus vegetans) festhalten, verhält sich Waelsch dieser Frage gegenüber ablehnend. Dem von Dubreuilh angeführten Unterschiede, daß die Vegetationen der Pyodermite röter, weniger deutlich papillomatös, derber und weniger nässend seien, möchte ich keine Bedeutung beimessen, da sie zu subtil sind. Auch Lereddes Ansicht, daß Pemphigus, Pyodermite und Dermatitis herpetiformis Duhring nur verschiedene klinische Formen einer Blutkrankheit seien, möchte ich nicht beipflichten, ebensowenig Gauchers Beweisführung, daß beim Pemphigus Streptokokken, bei der Pyodermie Staphylokokken gefunden wurden, beide sind ja Sekundärinfektionen und daher ätiologisch bedeutungslos.

Wir schließen uns also der Ansicht Cronquists, Ledermanns und anderer Autoren an, daß die Fälle Hallopeaus und seiner Mitarbeiter, abgesehen von morphologischen und Verlaufsverschiedenheiten deswegen nicht zum Pemphigus vegetans als eine pustulöse Form desselben zu rechnen sind, da der einzige Beweis hierfür, der gemeinsame Erreger, nicht erbracht ist. Bei Nobls Fall dürfte es sich, wie er selbst meint, um eine abgeschwächte Form der Impetigo herpetiformis gehandelt haben. Es fanden sich keine multiplen Herde an den Prädilektionsstellen, keine polyzyklischen Formen, keine Vegetationen. Beim Falle Ledermanns ist der vegetierende Charakter nicht so ausgesprochen, es wurden niemals wirkliche Blasen beobachtet, das Leiden war symmetrisch, es fehlte das periphere Fortschreiten und der periphere excoriierte Saum, kurz auch dieser Fall ist nicht dem Pemphigus vegetans oder der Pyodermite végétane zuzuzählen. Gauchers und Malloizels Beobachtung erinnert wohl sehr an das Bild eines Pemphigus vegetans, doch kam er erst sehr spät und nur kurze Zeit in klinische Untersuchung; auffallend ist das Abheilen der Primärefflorescenzen, Vesicopusteln unter Narbenbildung. Bei Sakuranes und Shigas Fall traten Knötchen als Primärefflorescenzen auf, auch wurde nirgends die Entwicklung der condylomatösen Vegetationen aus Blasen festgestellt. Azúas Fall ist wohl als lokal umschrieben nicht hierher gehörig anzusehen. Frühwald, der sich mit der Frage der Identität von Pemphigus vegetans und Pyodermite végétante am meisten beschäftigt hat, hat hierfür Gründe angeführt, die trotz der großen Verdienste, die sich der genannte Autor um die Zusammenfassung unserer Kenntnisse über den Pemphigus vegetans und seine Differentialdiagnose erworben hat, nicht als stichhaltig angesehen

werden. Es sind keine Beweisgründe wissenschaftlicher Art, die er anführt, denn er motiviert seine Meinung derart, daß er sagt, wenn Hallopeau, welcher zuerst eine Erkrankung sui generis vor sich zu haben glaubte, erst später sich zu der Erkenntnis durchgerungen hat, daß die von ihm beobachteten Fälle doch zum Pemphigus vegetans gehören, so müsse man daran glauben. Auch das zweite ins Treffen geführte Argument, Kaposi habe am Kongreß die Fälle sogleich als dem Pemphigus ähnlich bezeichnet, kann nicht als stichhaltig angesehen werden.

Was nun unseren Fall betrifft, so glauben wir den Ausspruch Schwimmers über die Pyodermite végétante auch für unsere Dermatose in Anspruch nehmen zu können: „Diese merkwürdige Erkrankung steht außerhalb der uns bekannten Typen.“ Denn gegen Pemphigus vegetans spricht klinisch die primäre Lokalisation (Unterschenkel), die Primärefflorescenz (stets eine Pustel, niemals wurden Blasen beobachtet), das schnelle Abheilen der Efflorescenzen in der Mundhöhle, der jahrelange Bestand, das geringe Befallensein der sonst für Pemphigus typischen Hautpartien (Genitale, Achselhöhlen, Nägel, Kopfhaut), der Ausgang (als sichere Todesursache wurde bei der Obduktion schwere Tuberkulose fast aller inneren Organe festgestellt) und die angeführten Differenzen im anatomischen Bau der entwickelten, insbesondere der des beginnenden pathologisch-histologischen Prozesses.

Gegen Pyodermite végétante spricht vor allem die Tatsache, daß niemals während jahrelanger, sorgfältiger Beobachtung sich Blasen als Primärefflorescenz zeigten, stets traten sofort Pusteln auf. Der, sit venia verbo, Primäraffekt war am Unterschenkel. Das Auftreten in Schüben unter Temperaturerhöhungen, die von Lier ursprünglich angenommene ätiologische Differenz — er betrachtete den Fall anfänglich als Staphylodermia vegetans — konnte nicht aufrecht erhalten werden, da die Autovaccinetherapie versagte, hingegen muß die Beschäftigung der Frau mit kranken Hühnern immerhin vielleicht ätiologisch in Betracht gezogen werden (siehe den Fall von F. Balzer, F. Deroide und P. L. Marie), die am 6. I. 1910 in der Société Française de Derm. et Syph. eine Patientin vorstellten, die angab, sich beim Hantieren mit kranken Hühnern infiziert zu haben, indem sie mit der blutigen Hand in den Mund fuhr, woselbst ihr Leiden, ein Pemphigus vegetans-ähnliches Krankheitsbild begann. Schließlich ist die ganz enorm hohe Bluteosinophilie unseres Falles, die von 19 auf 26% stieg, wohl als einzig dastehend bei einer Dermatose anzusehen, und gehört zu den Eigenarten des Falles ebenso wie die Verkrüppelung der Hände und der Röntgenbefund des Handskelettes (Osteoporose).

Bei dieser Gelegenheit soll gleich vorweggenommen werden, daß wir dieser, wenn auch ganz abnorm hohen Eosinophilie keinerlei ätiologische

Bedeutung beimessen, das Leiden überhaupt nicht als Hautmanifestationen einer Bluterkrankung auffassen möchten, wie dies ja Leredde und Perrin für den Pemphigus, die Dermatitis herpetiformis Duhring usw. zu tun geneigt sind, denn Eosinophilie findet sich außer bei Psychosen und Nervenkrankheiten, ebenso beim Tripper wie bei Erkrankungen der Atmungsorgane (Asthma, Heufieber, Pneumonie Sepsis), andererseits bei der Wurmkrankheit, malignen Neoplasmen, Darmaffektionen, der myeloiden Leukämie usw. Hauptsächlich sei aber darauf hingewiesen, daß wir bei einer Unmenge von Hauterkrankungen (Ekzem, Psoriasis, Scabies, Urticaria, Prurigo, Impetigo contagiosa, Herpes zoster, allen Pemphigusarten, der Mycosis fungoides, bei Lupus, Lepra und vielen toxischen Dermatitiden, insbesondere der Hg-Dermatitis, Dermalitis exfoliativa) mehr oder minder hochgradige Eosinophilie vorfinden. Die genannten Dermatosen sind teils ätiologisch unklaren, teils sind sie infektiösen, teils toxischen Ursprungs, manche dürften, wie Ekzem, Urticaria und Pruritus, auf Stoffwechselstörungen beruhen. Wir möchten nur der Beobachtung Kreibichs, daß das frühzeitige Auftreten eosinophiler Zellen im Gewebe mit großer Wahrscheinlichkeit gegen die Annahme eines bakteriellen Ursprunges der Erkrankung spricht, für unseren Fall die Deutung geben, daß die von Lier nachgewiesene Reinkultur von Staphylokokken, die das Eigenserum noch in einer Verdünnung von 1 : 100 agglutinierte und die hämolytisch waren, wohl doch als sekundäre Verunreinigung — worauf ja Müller, Schramek, Kren in der dermatologischen Gesellschaft bei Demonstration des Falles (Sitzung vom 12. II. 1912) hinwiesen — aufzufassen war, ebenso wie ja den bei Pyodermite végétante von Darier gefundenen, dem Staphylococcus-albus-ähnlichen Bakterien, den von le Dameny nachgewiesenen Kokken dem Bacterium coli communis keine ätiologische Bedeutung beizumessen ist.

Wodurch unterscheidet sich unsere Dermatose von einem Pemphigus vegetans?

Das klassische Bild des Pemphigus ist von Neumann gezeichnet worden (zitiert nach Neumann, Atlas): „Die Entwicklung der Efflorescenz geht in folgender Weise vor sich: Es erscheinen zunächst bis linsengroße Blasen, deren Epidermishülle im Beginn flach, mit Zunahme des Exsudates praller gespannt sind. Letzteres ist mattweiß gefärbt. Hat sich die Epidermishülle entweder spontan abgelöst oder wird dieselbe durch Reibung entfernt, so merkt man schon nach 4 bis 5tägigem Bestand der im Zentrum excoriierten Stelle eine mattweiß gefärbte Erhöhung, welche rasch im Höhen- und Breitendurchmesser zunimmt, so daß in kurzer Zeit elevierte, drüsig unebene, warzen- und knopfförmige, dicht aneinander gedrängte Wucherungen entstehen. Der Beginn ist eine wasserhelle Blase, die in der ersten Zeit prall ist.



dann aber mit Abnahme des Turgors der Gewebe des Kranken schlapp wird. Die klare Blase trübt sich, wird eitrig, häufig ist das Phänomen der Sedimentierung der Eiterzellen zu beobachten." In keinem der von Neumann genau beobachteten Fälle fehlte das Phänomen der Blasenbildung. In Betracht kommen die Fälle 6, 7, 8, 9, die in Neumanns Atlas beschrieben werden und die mein Chef, der, wie bereits erwähnt, damals erster Assistent der Klinik war, genau mitbeobachtet hat. Seither hat er selbst 5 Fälle von Pemphigus vegetans gesehen, bei denen allen Vegetationen deutliche Blasenbildung, nicht Bläschen- oder Pustelbildung, vorausgegangen ist.

Unser Fall jedoch beginnt klinisch sofort mit miliaren oder etwa übermiliaren Pusteln, nie ist eine Blase beobachtet worden, auch keine Pustel, die größer als ein Hanfkorn gewesen wäre. Wo solche zu finden waren, entstanden sie nachweislich durch Konfluenz zu einer Gruppe. Die Vegetationen entwickelten sich auf Gruppen von Bläschen und nicht auf Grund einer ihrer Decke beraubten Blase. Sowie beim klassischen Pemphigus vegetans der Blasenwall um eine vegetierende Stelle entstand er auch leicht durch Konfluenz eines Bläschenwalles. Diesem klinischen Verhalten entspricht der histologische Befund: Umschriebene, manchmal sogar follikuläre Entzündungen mit eitrigem Durchsetztsein der Epidermis in Form einer intraepidermoidalen Pustel in unserem Falle und die sofort einsetzende, vollständige Abhebung der Epidermis vom Papillarkörper beim Pemphigus. Das histologische Bild der Granulationen zeigt allerdings keinen durchgreifenden Unterschied gegenüber dem Pemphigus vegetans. Ein gleiches Bild findet man beim Condyl. latum.

Auch bei den fortgeschrittenen vegetierenden Formen, wo der Epidermisrand scheinbar abgewühlt ist, sieht man den Unterschied zwischen Pemphigus vegetans und unserem Falle. Auf dem Präparate eines eben auf der Abteilung meines Chefs befindlichen Pemphigus vegetans sieht man im abgewühlten Rand die gesamte Epidermis abgehoben und den Papillarkörper den Grund der Blase bilden, während in unserem Falle unter der abgehobenen Hornschicht sich noch ein großer Teil der Epidermis mit größeren und kleineren, mit Leukocyten gefüllten Lücken findet.

Klinisch ist das Verhalten der Schleimhautefflorescenzen ein anderes als beim Pemphigus. Miliäre Efflorescenzen, die spontan rasch heilen, ohne der Patientin wesentliche Beschwerden zu bereiten (in unserem Falle), beim Pemphigus Abheben größerer Flächen der Epidermis in Fetzen und speckig belegte, ungeheuer schmerzhafte Flächen der gesamten Mund-, Kehlkopf- und Nasenschleimhaut.

Bezüglich der Vegetationen wäre hervorzuheben, wie das Studium der Literatur ergibt, daß sie nicht charakteristisch scheinen. So grund-

verschiedene Erkrankungen wie der Pemphigus vegetans, das breite Kondylom zeigen gewisse frappante Ähnlichkeiten: Die Akanthose, die Durchwanderung von Leukocyten aus dem Papillarkörper in die Epidermis und Bildung von Epidermisabscessen, während Infiltrate in den vorgerückten Stadien beim Pemphigus vegetans, wie beim breiten Kondylom um die tiefen Gefäße der Cutis bestehen. Auch bei unserem Falle ist die Akanthose, die Bildung von Epidermisabscessen in den fortgeschrittenen Stadien mit Infiltraten um die tiefen Gefäße der Cutis verknüpft. Etwas ähnliches haben wir bei der frambösiformen Syphilis, die ja genetisch vom breiten Kondylom verschieden ist. Es kommt ferner bei unserem Falle Fibrinbildung in den Spitzen der Papillen vor, ebenso wie beim breiten Kondylom. Nur eines ist es, was sowohl den Pemphigus vegetans als unseren vegetierenden Fall von der Syphilis unterscheidet, das ist die anfangs spärliche, später stärkere Ansammlung von eosinophilen Zellen im Gewebe und in den Gefäßen, eine Erscheinung, die auch nicht dem Pemphigus allein zukommt, sondern auch anderen Prozessen, die mit ausgedehnten Epidermisabhebungen einhergehen, z. B. allen exfoliativen Erythrodermien, so daß man sagen kann, die Eosinophilie hat ebensowenig wie die Bildung von Vegetationen eine spezifische Bedeutung. Ausschlaggebend ist die klinische und histologische Untersuchung der jüngsten Efflorescenzen und der Umstand, daß bei einer 8jährigen Beobachtung nicht ein einziges Mal eine blasenförmige Efflorescenz gesehen wurde, die größer als ein Hanfkorn gewesen wäre. Patientin ist nicht an den Erscheinungen des Pemphigus oder einer intercurrenten Erkrankung gestorben, sondern an den Folgen einer seit langem bestehenden Tuberkulose. Von den gut beobachteten Fällen Neumanns, sowie von denen meines Chefs lebten, wie erwähnt, keiner länger als 2 Jahre, die meisten gingen innerhalb 1 Jahres zugrunde. Unsere Patientin starb fast ohne Hauterscheinungen.

Wir haben es also in diesem Falle mit einer jener Formen zu tun, die in mancher Beziehung dem Pemphigus vegetans ähnlich sind, sich aber im Wesen von ihm unterscheiden.

Literatur.

de Azúa, Juano, Piodermitis crónica vegetante papulomatosa etc. Act. dermosifi **2**, Nr. 5. 1910. — de Azúa, Juano, Piodermitis vegetante postimpetiginosa. Act. dermosifi 1911, **3**. Nr. 5. — de Azúa, Juano, Dermitis papillomatosa vegetante. Act. dermosifi Nr. 3. — Balzer, F. Deroide et Marie, Pemphigus végétante de Neumann. Bull. soc. franc. 1910, S. 5—8. — Bernhard, K., Ein Fall von Pemphigus vegetans mit besonderer Berücksichtigung der Histologie. Inaug.-Diss. Freiburg 1902. — Constantin, E., Dermatite polymorphe et pemphigus végétant. Ann. 1907, S. 641—654. — Crocker, R., Pemphigus vegetans (Neumann). Med. chir. transact. **72**, 233—255. 1889. — Crocker und Pernet, Pustular veget. dermatitis. Roy. soc. D. S. 18. VI. 1908. Brit. Journ. **20**, 234. 1908.



— Crocker und Pernet, Pyodermite végétante of Hallopeau. Roy. soc. D. S. 18. II. 1909. Brit. Journ. **21**, 234. 1909. — Cronquist, C., Über Pemphigus vegetans. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **106**, 143—182. 1911. — Danlos, H. et Hudelo, L., Pemphigus végétante. Soc. franç. 8. XI. 1900. Ann. 1900, S. 1156 bis 1164. — Dubreuilh, W., Pemphigus végétante. Festschrift f. Kaposi, 1900, S. 265—276. — Foulard, Sur une nouvelle forme de dermatite pustuleuse usw. Congr. intern. derm. et syph. Paris 1889, S. 359—363. — Frühwald, R., Pemphigus vegetans. Dermatol Studien **23**. — Gaston, Soc. franç. 8. XI. 1900. Ann. S. 1160. — Gaucher, E., Dermatite pustuleuse chronique en foyers a progression excentriques. Ann., S. 103—104. — Gaucher und Malloizel, Maladie de Hallopeau. Soc. franc. 8. I. 1906. Ann. 1906, S. 953—55. — Halkin, H., Note sur un cas de maladie de Neumann. Ann. soc. med. chir. de Liège. März 1903. — Hallopeau, H., Sur une nouvelle forme de dermatite pustuleuse chronique en foyers à progression excentrique. Congr. intern. derm. et syph. Paris 1889, S. 344—359. — Hallopeau, H., Dermatite pustuleuse etc. Int. Atlas seltener Hautkrankheiten. III. Lieferung, Nr. 7. — Hallopeau, H., Nouvelle étude sur la dermatite pustuleuse etc. Ann. 1891, S. 334. — Hallopeau et le Damary, Sur un troisième fait de dermatite pustuleuse chronique et végétant en foyers etc. Ann. 1895, S. 16—33. — Hallopeau und Monod, Sur un cas de dermatite pustuleuse et un cas de dermatite herpétiforme végétante. 1895, S. 655—660. — Hallopeau, „Pyodermite végétante", ihre Beziehungen zur Dermatitis herpetiformis und dem Pemphigus vegetans. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **43**, 289—306. 1898. — Hallopeau, Zweite Mitteilung über Pyodermite végétante. Arch. **45**, 323—328. 1898. — Hallopeau, Nouvelle étude sur une forme pustuleuse et bulleuse de la maladie de Neumann, dito Pemphigus végétant. Ann. 1898, S. 969—976. — Hallopeau, Etude comparative sur la dermatite pustuleuse etc. et la dermatite herpetiforme de Duhring. Ann. 1892, S. 33—37. — Hallopeau, Deuxième note sur un cas de maladie de Neumann. Ann. 1901, S. 1055—1057. — Hartzell, M. B., Diskussionsbemerkung. Journ. cut. dis. 1906. **24**, 322 u. 1907, **25**, 79. — Hartzell, M. B., A case of pemphigus vegetans with special reference to the cellular elements found in the lesions. Journ. cut dis. **28**, 111—118. 1910. — Hartzell, M. B., A case of dermatitis vegetans. Journ. cut. dis. **19**, 465—469. 1901. — Hartzell, M. B., A case of dermatitis vegetans. Journ. cut. dis. **24**, 435. 1906. — Haslund, A., Pemphigus vegetans (Neumann). — Erythema bullosum vegetans (Unna). Hospitalstidende 1891, Nr. 5—6. — Herxheimer, K., Über Pemphigus vegetans nebst Bemerkungen über die Natur der Langerhansschen Zellen. Arch. **36**, 141—189. 1896. — Festschrift d. städt. Krankenhauses Frankfurt a. M. 1896. — Heryng, Pemphigus der Schleimhaut und der Luftröhre. Noviny Lekarski 1892, 304. — Hutchinson, J., On a form of chronica inflammation of the lipe and mouth. Med. chir. transact. **70**. 1887. — Kaposi, M., Syphilis der Haut. **3**, 157—158. 1883. — Kaposi, M., Pemphigus vegetans. Verh. d. d. G. 5. Kongr. Graz 1895. — Kreibich, K., Wien. dermatol. Ges. 4. I. 1902. Arch. f. Dermatol. **61**, 456—457. 1903. — Kreibich, K., Histologie des Pemphigus der Haut und Schleimhäute. Arch. f. Dermatol. **50**. 1899. — Ledermann, R., Ein Fall von Pyodermite végétants. Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 6. S. 146—150. — Leiner, Wien. derm. Ges. 16. V. 1906. Wien. klin. Wochenschr. 1906, S. 937. — Leredde, E., Histo- und hämatologische Untersuchung eines Falles von Hallopeauscher Dermatitis. M. f. pr. D. **27**. 1898. — Luithlen, F., Pemphigus vulgaris und vegetans. Arch. f. Dermatol. **40**, 37—66. 1897. — Marianelli, A., Contributo allo studio del Pemfigo vegetante. Giorn. **24**, 150—168. 1889. — Du Mesnil, Ein Fall von Impetigo herpetiformis. Arch. f. Derm. **23**, 723—744. 1891. — Müller, C., Zwei Fälle von Pemphigus vegetans (Neumann) (Erythema bullosum vegetans Unna). M. f.



Dermatol. 11. 1890. — Neumann, J., Pemphigus vegetans. Tod. Jahrb. d. Wien. k. k. Krankenanstalten, 2, 58—60. 1898. — Nobl, G., Zum Kapitel der Graviditätsdermatosen. Wien. med. Wochenschr. 1905, Nr. 21 u. 22. — Oppler, B., Über Pemphigus vegetans. Inaug.-Diss. Breslau 1892. — Pasini, A., Ricerche batteriologiche sul pemfigo cronica. Giorn. 46, 580—590. 1911. — Pollizzari, Boll. d. clin. Milano 6. 1889. — Perrin, A., Dermatitis végétante en placards chez des nourissons seborrhéiques. Ann. 1900, S. 1055—61. — Petrini de Galatz, Un cas de dermatide herpétiforme hypertrophiante et végétants. Bull. soc. franç. 1911. — Radach, E., Pemfigo e pemfigoidi. Giorn. 38. 1903. — Riehl, G., Zur Kenntnis des Pemphigus. Wien. med. Jahrb. 1885. — Rutherford, W. J., Clinical Report of a case of pemphigus vegetans. Brit. Journ. 22. 1910. — Sakmane, K. und Shiga, T., Ein dem Pemphigus vegetans ähnlicher Fall. Japan. Zeitschr. f. Dermatol. April 1909 und Mitt. d. med. Ges. Osaka 1909. — Schiedat, M., Ein Beitrag zum Pemphigus vegetans. Arch. f. Dermatol. 103, 227—240. 1910. — Secchi, Osservazioni istologiche su di un caso di pemfigo vegetante. Bull. delle science med. di Bologna 1899, Anno LXX, Ser. VII. — Stanziale, R., Contribution à l'etude du Pemphigus végétans de Neumann. Ann. 1904. — Unna, P. G., Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Hirschwald, Berlin 1894. — Waelsch, L., Über einen Bakterienbefund bei Pemphigus vegetans, nebst Bemerkungen zur Differentialdiagnose zwischen Diphtherie und Pseudodiphtheriebacillen. Arch. f. Dermatol. 50, 71—80. 1899. — Waelsch, L., Weitere Mitteilungen über einen Bakterienbefund bei Pemphigus vegetans. Arch. f. Dermatol. 52. 1900. — Weidenfeld, St., Zur Histologie des Pemphigus vegetans. Arch. f. Dermatol. 67, 404—434. 1903. — Wickham, L. und L. Hudelo, Un cas rare de dermatite herpétiforme de Duhring, variété pustuleuse de végétants. Ann. 1981. — v. Zumbusch, L., Über zwei Fälle von Pemphigus vegetans mit Entwicklung von Tumoren. Arch. f. Dermatol. 73, 131—138. 1905.

Iwanow u. Tischnenko, Casus pro diagnosi:
Keratosis follicularis sclerotisans?

Verlag von Julius Springer in Berlin.



ARCHIV

FÜR

DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON **H. AUSPITZ** UND **F. J. PICK**

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

139. BAND, 2. HEFT

MIT 11 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 21. MÄRZ 1922)



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1922

Preis M. 66.—



Das

„Archiv für Dermatologie und Syphilis"

erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren 3 einen Band von etwa 30—40 Druckbogen bilden. Das Mitarbeiterhonorar beträgt M. 40.— für den Druckbogen. Jeder Verfasser erhält auf Bestellung bis 100 Sonderabdrucke seiner Arbeit, falls diese $1^1/_2$ Druckbogen nicht übersteigt, unentgeltlich, die weiteren gegen Berechnung.

Manuskriptsendungen wolle man richten an:

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Jadassohn, Breslau, Leerbeutelstraße 1,

oder an

Herrn Privatdozent Dr. W. Pick, Teplitz-Schönau, Bahnhofstraße 27.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24

Fernsprecher: Amt Kurfürst. 6050—6053. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin

Reichsbank-Giro-Konto u. Deutsche Bank, Berlin, Dep.-Kasse C

Postscheck-Konten:
- für Bezug von Zeitschriften und einzelnen Heften: Berlin Nr. 20120 Julius Springer, Bezugsabteilung für Zeitschriften;
- für Anzeigen- und Beilagenbeiträge; Berlin Nr. 118935 Julius Springer, Anzeigenabteilungen;
- für alle übrigen Zahlungen Berlin Nr. 11100 Julius Springer.

139. Band. **Inhaltsverzeichnis.** 2. Heft.

Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses Seite IV!



Beiträge zur Anatomie und Biologie der Haut.

VIII. Biologische Deutungsversuche pathologischer Haut-Prozesse (Ekzem- und Zosterbläschen, ballonierende und retikulierende Degeneration, Entstehungsweise nicht parasitärer Hautexantheme).

Von
Walter Frieboes (Rostock).
(Aus der Universitäts-Hautklinik Rostock.)

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. November 1921).

Hautfunktionen und Hautreaktionen stehen zur Zeit im Mittelpunkt des Interesses. Alles, was per-, intra- und subcutan einzuverleiben geht, wird hineingebracht; man konstatiert dann spezifische oder nichtspezifische Reaktionen und beleuchtet diese von allen Seiten.

Auch daß die Haut nicht nur für die Perspiratio insensibilis, die Schweiß- und Talgdrüsenabsonderung da ist, sondern für den Körper durch manch andere, für gewöhnlich nicht weiter in Erscheinung tretende Leistungen ein lebenswichtiges, bei manchen Krankheitszuständen öfters überhaupt wohl erst die Gesundung ermöglichendes Organ ist, hat sich endlich wieder durchgerungen. Und diese Erkenntnis hat den ausgezeichneten Beobachtungen unserer alten Praktiker wieder zu Recht und Ehren verholfen. Was in dieser Beziehung eine gute Hautpflege, Wasser, Luft und Sonne leisten können, erkennen wir ja täglich, seitdem jetzt allenthalben Schwimm-, Luft- und Sonnenbäder Allgemeingut geworden sind. — Gut, daß wir endlich wieder so weit sind, der Haut die Gleichberechtigung mit den Funktionen der übrigen Organe einzuräumen!

Um so beschämender ist es, daß wir zwar mit allerlei gelehrten und komplizierten Begriffen, Reaktionen und therapeutischen Maßnahmen arbeiten, daß uns aber die physiologischen Grundlagen für die Erkenntnis all dieses Geschehens an der Haut und ihrer physiologischen Wechselbeziehungen zu allen Teilen des übrigen Organismus so gut wie vollkommen fehlen.

Als ich seinerzeit meine eigenen Anschauungen über den Bau der Epidermis des Menschen entwickelte, mußte die Richtigkeit derselben einmal durch gleichwertige Befunde in der Tierreihe gesichert werden, und zweitens mußten sich daraus auch alle uns bekannten physiologischen Vorgänge hindernislos erklären und sich alle im Mikroskop sichtbaren pathologischen Prozesse ohne Schwierigkeiten ableiten lassen.



Die erste Anforderung glaube ich in meinen Beiträgen über die vergleichende Anatomie der Haut des Menschen und einiger Tiergattungen und über den Bau der menschlichen Haare erfüllt zu haben, zur zweiten will ich hier zunächst einiges Wenige beitragen.

Um ganz kurz zu orientieren, sei als gegeben vorausgesetzt, daß auf einer verfilzten Bindegewebszone [sog. „Basalmembran"[1])] die Basalzellreihe gelagert ist als fester Abschluß der Haut nach unten, daß sich von hier durch die ganze Höhe der Epidermis ein besonders imprägniertes kunstvoll verflochtenes mesenchymales Fasergerüst aufbaut, dessen dem Strat. granulosum et corneum entsprechende Faserlagen dicht aneinanderliegen und zwecks festen Abschlusses nach außen durch eine besondere Füllmasse (Protoplasma-Umwandlungsprodukte) miteinander fest verlötet sind. In diesem Fasersystem sind die Kerne des Rete Malpighi fixiert und alle Maschenräume sind mit Protoplasma ausgefüllt. Also im Rete Malpighi gibt es normalerweise keine Zellen mit Zellmembranen und keine intercellulären Saftspalten, sondern in der kontinuierlichen, lückenlosen Protoplasmaschicht können die Plasmaströme, von Retekernen und anderen biologischen Einrichtungen gelenkt und reguliert, ungehindert nach allen Seiten fließen.

Welche Arbeit biologisch damit erspart wird, ist ohne weiteres klar, und schon allein dieser Gesichtspunkt dürfte unbedingt für die neue Auffassung sprechen.

Ein paar Worte zur Wasserabgabe der Haut. Die Haut besitzt einen physiologischen Turgor; sie behält ihn auch, wenn — innerhalb gewisser, aber doch ziemlich weiter Grenzen — Wasser zur Verdunstung und tropfenförmigen Abgabe kommt, welch letztere doch vielleicht nicht allein durch die Schweißdrüsen, sondern durch die Gesamthautdecke abgegeben wird.

Welcher Vorgang ist biologisch einfacher als der, daß die Epidermis dem biologisch gewollten Zweck entsprechend Wasser aus dem subepithelialen Gefäßnetz bzw. Lymphnetz aufnimmt und dann dank seiner biochemischen und biophysikalischen Kräfte H_2O in unsichtbarer Gas- und vielleicht auch sichtbarer Tropfenform nach außen abgibt. Daß hierbei die Epithelfasern von hervorragender Bedeutung zu sein scheinen, werde ich im nächsten Beitrag dartun. Es gibt dabei sicher außer in der Cutis auch in der Epidermis biologische Regulierungsvorrichtungen für die verschiedensten Grade der „Wasser"abgabe; sie kann ja auch vollkommen gesperrt werden. Denn wir sehen ja nach profusen Schweißausbrüchen oder hochgradiger Wasserverarmung (z. B. Cholera), daß die Haut inklusive Epidermis ganz trocken, schlaff und leicht runzelig

[1]) Gegenüber der soeben erschienenen Arbeit von Dr. S. Born, Dermat. Zeitschr. **34**, 5/6, aus der Herxheimerschen Klinik, halte ich meine früher geäußerten Ansichten aufrecht; darüber in besonderer Abhandlung.



wird und daß sich dieser Zustand erst wieder bei genügender Wasserzufuhr ausgleicht.

Auch hier besteht also ein biologisch regulierter Flüssigkeitszustrom von der Cutis zur Hautoberfläche, unkompliziert durch Zellmembranen und nicht gebunden an biologisch sinnlose intercelluläre Saftkanäle.

Noch klarer wird uns das Ganze bei der biologischen Analyse von Krankheitsprozessen. Warum näßt eine die Cutis nicht lädierende Abschürfung oder eine, die unteren „Epidermiszellagen" in ihrer Kontinuität nicht alterierende, also intakt lassende Hautveränderung (z. B. Impetigo contagiosa) flächenhaft? Bestände in der Epidermis ein Kanalsystem von Saftspalten, so müßten wir bei stärkerer Lupenvergrößerung ein Maschenwerk von nässenden Linien sehen. Das ist aber nicht der Fall, sondern die seröse Flüssigkeit — ob sie biochemisch verändert ist oder nicht, tut hier nichts zur Sache (darüber in einem der nächsten Beiträge) — läuft einfach an allen Teilen gleichmäßig nach außen ab und wird in überstürzter Weise aus der Cutis immer wieder nachgeliefert, bis die Gerinnung des Sekretes dem bis zu einem gewissen Grade, evtl. auch ganz Einhalt tut.

Ein weiteres Kapitel, das meine Auffassung stützt, ist die Bildung gewisser Bläschen, vor allem beim Ekzem und Herpes zoster. Wir kommen dabei in Fragen hinein, die besonders von Lipschütz bei seinen Arbeiten über Chlamydozoen und Strongyloplasmen neuerdings angeschnitten worden sind, und haben uns ferner mit den von Unna eingeführten Begriffen der ballonierenden und retikulierenden Degeneration der Epidermiszellen auseinanderzusetzen. Gibt es in der Epidermis außer den Basalzellen keine Zellen, so können sie auch nicht ballonierend und retikulierend degenerieren. Und doch sehen wir hier beides so, wie es Unna klassisch schön und exakt beschreibt. Die Deutung ihrer Genese ist aber m. E. falsch.

Verweilen wir zunächst beim Zosterbläschen.

Die hierin auftretenden Ballons (vgl. Abb. 1) sehen zwar aus wie Zellen, sind kugelige, in sich geschlossene Gebilde mit einem oder vielen Kernen und verschieden reichlichem Protoplasma, aber sie verdanken ihren Ursprung nicht präformierten Zellen des Rete Malpighi, sondern sie entstehen erst infolge des durch irgendwelche Noxen bedingten Aufhörens der biologischen Kontinuität des Epidermisprotoplasten. Wie es schon im Beitrag II[1]) für die Entstehung der Zellen des Stachelzellkrebses angedeutet worden ist, trennt sich auch hier (durch Zerklüftung) aus der Gesamtmasse des Protoplasten eine gewisse Menge Protoplasma kugelförmig um einen Rete-Malpighikern ab, ist dann, durch eine Plasmahaut bzw. Zellmembran abgegrenzt, ein selbständiges Gebilde geworden und stellt nun das dar, was wir schlechthin eine Zelle nennen.

[1]) Dermatol. Zeitschr. **31**, 1920, Heft 2, S. 57.



Aber das ist nicht geschehen, um wie beim Krebs ein eigenes artfremdes und damit für den Körper vernichtendes Dasein zu führen, sondern entweder handelt es sich dabei um Abwehrmaßnahmen gegen den Schädling, um eine letzte Anstrengung, den Feind zu vernichten, oder — und das scheint nach allem das allein Richtige zu sein — die ganzen Bildungen kommen lediglich infolge der durch irgendwelche Noxen bedingten physikalisch-chemischen Zustandsänderung des Protoplasten mit seinen Kernen zustande und können durch Wasserauf-

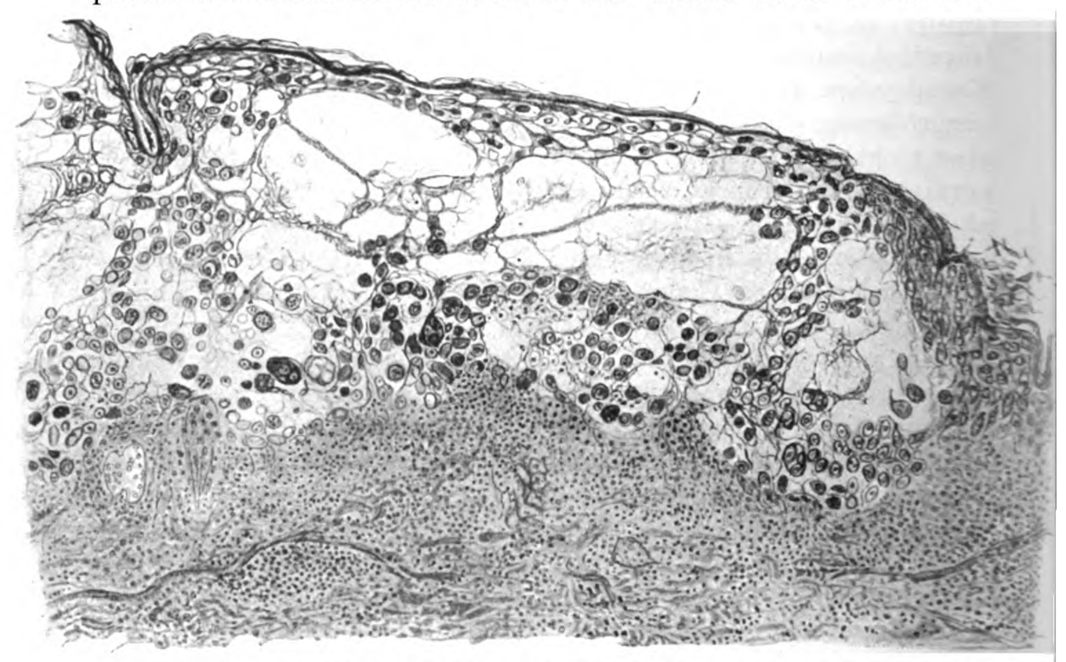


Abb. 1. Teil eines Herpes-zoster-Bläschens. Ballonierende Degeneration. Epithelfasersystem fast vollständig aufgelöst. Schwere Schädigung des cutanen Gewebes. Winkel Ok. 4, Obj. 14 mm. Vergr. 120fach.

nahme ballonartig gebläht werden. Die Kerne teilen und teilen sich zwar, soweit sie noch lebensfähig sind, da sie, der physiologischen Fessel entledigt, wie selbständig gewordene Geschwulstzellen Proliferationstendenz gewinnen, aber sie haben genau wie das sie umgebende Protoplasma den Todesstoß erhalten. Zu einer regelrechten Mitosenbildung kommt es nicht, sondern es kann Kernhyperplasie und amitotische Kernteilung einsetzen, bis dann schließlich ein Stillstand in diesem Todeszucken, in der biologisch unzweckmäßigen, widersinnigen Tochterkernproduktion eintritt; das Protoplasma der Ballons und die Kerne zerfallen, verflüssigen sich und werden mit den übrigen krankhaften Produkten eliminiert. Ob aber nicht sehr viele Ballons lediglich durch Protoplasmaabschluß um mehrere präformierte Kerne entstehen? Ich glaube es sicher.

So ist der Werdegang dieser Ballons, der ballonierenden Degeneration; es handelt sich dabei nicht um umgewandelte präformierte Zellen. Das dürfte auch für das Basal-„Zell"-Syncytium gelten.

Diese Ballons sind, wie Unna richtig angibt, stachelfrei. Aber sie haben diese Stachelung, wie Unna annimmt und nach den bisherigen Anschauungen annehmen mußte, nicht verloren, da sie ja erst als pseudocelluläre Gebilde infolge krankhafter Veränderungen des Protoplasten entstanden sind und die „Stachelung" in Form des Epithelfasersystems ja etwas Selbständiges ist, nichts mit zellulären Elementen zu tun hat. Daß es bei diesem Degenerationsprozeß, der zur Entstehung der Ballons führt, nicht mehr da ist, hat seine Ursache in einer außerordentlich raschen Auflösung desselben durch bestimmte biochemische Vorgänge.

Noch rascher nämlich als die Umwandlung des Rete-Malpighiprotoplasten mit seinen Kernen zu Ballons an der Stelle der Schädigung geschieht, kommt es auf Grund uns noch unbekannter Ursachen (wohl vermittels fermentativer oder autolytischer Prozesse) zu einer gleichzeitig an sehr vielen Stellen einsetzenden und rapide um sich greifenden Einschmelzung des Epithelfasersystems. In kürzester Zeit kommunizieren diese Verflüssigungsherde miteinander und die in immer stärkerem Maße sich ansammelnde Flüssigkeit reißt schließlich auch noch die letzten, als feine Septen im mikroskopischen Bild erscheinenden, von der Blasendecke bis zum Blasengrund ziehenden, vielkammerige Blasen vortäuschenden Epithelfaserstränge ein, bis schließlich nur noch ein von serofibrinöser Flüssigkeit, Ballons, Kern- und Protoplasmabröckeln usw. erfülltes Bläschen vorhanden ist. —

Dieser Werdegang und das daraus resultierende mikroskopische Bild stehen in scharfem Gegensatze zu den Bläschen des Ekzems.

Diesen überstürzten Einschmelzungsprozeß, dieses Netzigwerden des Epithels bei Entstehung solcher Bläschen vom Typus des Herpes zoster hat Unna als retikulierende Degeneration bezeichnet. Auf S. 156 seiner Histopathologie der Hautkrankheiten hat er ihre Symptome gegenüber der ballonierenden Degeneration festgelegt. Er sagt dort unter Nr. 4: „Die Außenschicht des Protoplasmas (sc. der Epithelzellen) mit den daran haftenden Stacheln verfällt nicht der Colliquation wie die innere Zellsubstanz" und unter Nr. 8: „Die Epithelien halten mit ihren Verbindungsbrücken lange zusammen, ihre Verbindung reißt nie an allen Seiten auf einmal, sondern nur stellenweise nach hochgradiger Verdünnung der Wandschicht".

Während dieses „Netzigwerden" bei der akuten, zur Bläschenbildung vom Aufbau des Zoster führenden Umwandlung des Epithels nur ein akzidentelles, vor allem äußerst passageres Symptom ist und lediglich das Residuum eines hochgradig akuten Einschmelzungsprozesses darstellt, so daß man hier eigentlich gar nicht von einem Netzigwerden



sprechen kann, da es sich von Anfang an um eine mehr oder minder zusammenhanglose Zerfetzung des Epithelfasersystems handelt (siehe unten), findet man das, was man im eigentlichen Sinne allein als retikulierende Degeneration bezeichnen kann, in schönster und in allen Stufen ihres Werdeganges verfolgbarer Form bei mehr subakuten bis chronischen Prozessen, die — wieder aus uns noch unbekannten Gründen — das Epithelfasersystem zunächst nur wenig und sehr langsam schädigen bzw. zerstören, dagegen das in seinen Maschen befindliche Protoplasma mit seinen Kernen rascher vernichten. Es kommt bei diesen Prozessen nicht zur Bildung von Ballons, sondern mehr unmerk-

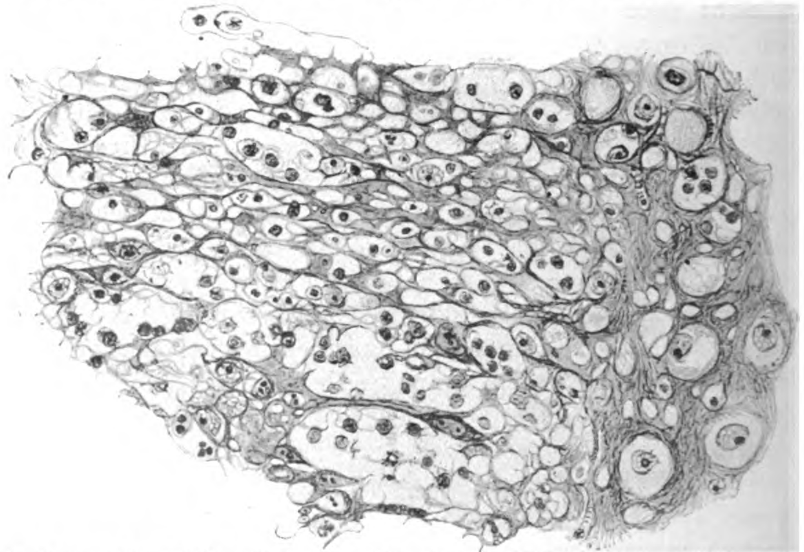


Abb. 2. Sogenannte retikulierende Degeneration. Aus einer Rupia syphilitica. Rechts beginnend nach links immer stärkerer Zerfall des Epithelprotoplasten mit Kernen und des Epithelfasersystems. Ok. 2, Obj. 3 mm. Vergr. ca. 350fach.

lich geht eine allgemeine Verflüssigung und Ausschwemmung des Protoplasten vor sich, meist unter gleichzeitiger Einwanderung von mononucleären, vor allem aber polynucleären Leukocyten, so daß wir dann, je nach dem Vorgeschrittensein des Prozesses ein mehr oder minder gut erhaltenes Maschenwerk (Trajektoriensystem) von Epithelfaserbalken sehen (siehe Abb. 2). Schrittweise läßt sich auch hier der Einschmelzungsprozeß an den Epithelfasern verfolgen, und zwar werden zunächst, wie auch Unna angegeben, die Epithelfasern aufgelöst, die am feinsten sind (das sind die im Innern der Polyeder verspannten), während sie da, wo sie durch Verflechtung und Torsion zu derberen Stricken verflochten sind (Kanten der Polyeder usw.) am längsten bestehen bleiben. So kann man also gerade an diesen pathologischen Prozessen den Epithelfasergerüstaufbau aus Haupt- und Nebentrajektorien besonders gut studieren.

Geht der Auflösungsprozeß weiter, so ergibt sich mikroskopisch das Bild der Abb. 3, auf dem sich das anfänglich noch zusammenhängende System der Haupttrajektorien größtenteils zerfetzt und aufgelöst zeigt. So entsteht schließlich ebenfalls ein größerer epithelialer Verflüssigungsbezirk, der, bleibt die Hornschicht intakt, zu einem „Bläschen" werden kann.

Daß auch bei diesen Prozessen eine lebhafte Ausschwemmung stattfindet, die z. B. gegenüber dem Herpes-zoster-Bläschen unendlich viel länger dauert, geht ja daraus hervor, daß aus solchem Bezirk, bei dem das Reticulum stehen geblieben und die Hornschicht zerstört ist (z. B. Rupia syphilitica cf. Abb. 2) oft viele Wochen kontinuierlich seröses Sekret nach der Hautoberfläche abläuft, während ja beim Herpes zoster die Bläschen eintrocknen, fest haften bleiben und schließlich als einfache Krusten abgestoßen werden.

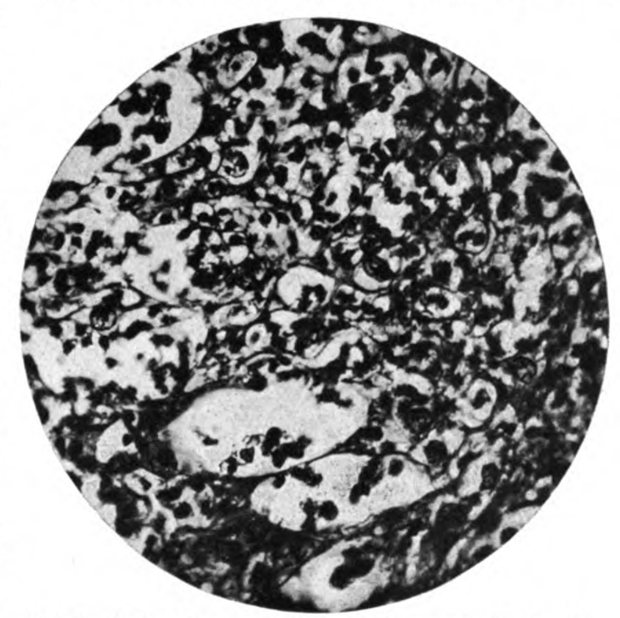


Abb. 3. Hochgradige „retikulierende Degeneration". Aus demselben Schnitt einer Rupia syphilitica wie Abb. 2. Massenhafte Einwanderung von mono- und polynucleären Zellen. Mikrophot.

Wir erkennen also, daß, wie es Unna auch hervorgehoben hat, retikulierende und ballonierende Degeneration zwei histologisch und biologisch streng voneinander zu trennende Begriffe sind, nur daß der Name retikulierende Degeneration bei der Epidermis im bisherigen Sinne falsch ist, da bei der sog. retikulierenden Degeneration nicht das Protoplasma der Epidermiszellen mit Bildung von weitmaschigen Netzen degeneriert (siehe dazu unten), sondern durch das Zugrundegehen des Epithelprotoplasten mit seinen Kernen tritt zunächst das bei den üblichen, unspezifischen Färbungen kaum sichtbare Maschenwerk des Epithelfasersystems deutlich in Erscheinung. Und während es bei Prozessen wie beim Zoster unmittelbar der weitgehendsten Auflösung verfällt, kommt es bei andersgearteten und weniger intensiven Krankheitszuständen erst allmählich zu stärkeren Degenerationserscheinungen.

Dieses plötzliche Sichtbarwerden mit unspezifischen Färbungen, das auf einer biochemischen Zustandsänderung der Epithelfasern infolge

des Krankheitsprozesses beruht, mußte natürlich bei der bisherigen Auffassung des cellulären Aufbaues des Rete Malpighi zu der Anschauung einer retikulierenden Degeneration der Epithelzellen führen. Es ergibt sich aber aus dem obigen, daß diese Anschauung unhaltbar ist, und jeder kann sich an geeigneten, mit der Unnaschen Epithelfaserfärbung gefärbten Präparaten und beim Vergleich dieser mit gleichen, aber unspezifisch gefärbten Schnitten von der Richtigkeit des oben Gesagten überzeugen. Neben diesen Veränderungen im Epithelfasersystem bildet sich aber bei der Zustandsänderung des Epithelprotoplasten an vielen Stellen eine Vakuolisierung aus, so daß auch der Protoplast an manchen Stellen in gewissem Sinne als ein von „Vakuolen“, plastisch gesehen mit Verflüssigungsmasse erfüllten Gängen durchsetztes Maschenwerk erscheint. Beide Prozesse sind aber leicht zu unterscheiden, auch wenn sie geschwisterlich nebeneinander vorkommen. Für diese Veränderung mag der Ausdruck Vakuolisierung beibehalten werden.

Wir sehen also, daß durch Einschmelzungsprozesse bestimmter Art ballonierende Degeneration und sog. „retikulierende Degeneration“ entstehen, bei welch letzterer, wollen wir wirklich auch die ganz akuten Prozesse raschesten Zerfalles des Epithelfasersystems beim Zoster und bei zosterähnlichen Blasen, unter den Begriff der „retikulierenden Degeneration“ rechnen, wir zwei verschiedene Formen zu unterscheiden hätten. Eine Form, bei der das Epithelfasersystem schneller als der Epithelprotoplast zugrunde geht, so daß dann Ballons in größerer Menge entstehen können, und eine zweite Form, bei der das Epithelfasersystem zunächst weitgehend erhalten bleibt, dagegen der Epithelprotoplast der Auflösung verfällt.

Daß natürlich je nach Entstehungsart, Weiterentwicklung und Abklingen, Übergehen des akuten Zustandes in den subakuten bis chronischen und umgekehrt die ganze Skala der Bilder nebeneinander entstehen kann, ist ohne weiteres klar, und wir sehen das ja auch häufig genug. —

Nun möchte ich hier außer dem oben erwähnten Zosterbläschen noch einen Typus der Epithelveränderung besprechen, das Ekzembläschen, das ja vom Zosterbläschen so verschieden ist.

Die Verschiedenheit der Bläschen im histologischen Bild läßt sich, physikalisch-chemisch gesehen, ohne weiteres erklären, und auch das, was wir mit dem besonderen Namen Altération cavitaire bezeichnen, ist nichts anderes als eine physikalisch-chemische Zustandsänderung besonderer und zwar gleicher Art. Ich verweise hier auf Abb. 1 und 4, nach Unnas Stachelzellmethode gefärbt. Abb. 4: die Bläschen des akuten Ekzems, Abb. 1: ein Teil eines Herpes-zoster-Bläschens. In Abb. 1 der Ausdruck der schlagartigen Vernichtung des Epithels, in



Abb. 4 die ruhigere, gesetzmäßige Entwicklung. Beim Herpes zoster schwerste Ernährungsstörung bis zur Gewebsnekrose und daher rascheste Einschmelzung und Verflüssigung des ganzen Epithelbezirks, beim ekzematösen Prozeß trotz aller Akuität das Nebeneinander des Werdens, das uns in einem Schritt alle Stufen der Entwicklung verfolgen läßt.

Beim Ekzem kommt es an einer Anzahl von kleinen, oft nur mikroskopisch nachweisbaren Stellen zur Aufhellung, d. h. Verflüssigung eines kleinen Bezirks (Altération cavitaire), ein, zwei Kerne werden dabei aufgelöst, das Epithelfasersystem reißt an dieser Stelle anscheinend auch ein. Aber nun sehen wir etwas ganz anderes wie bei dem foudroyanten Prozeß des Herpes zoster.

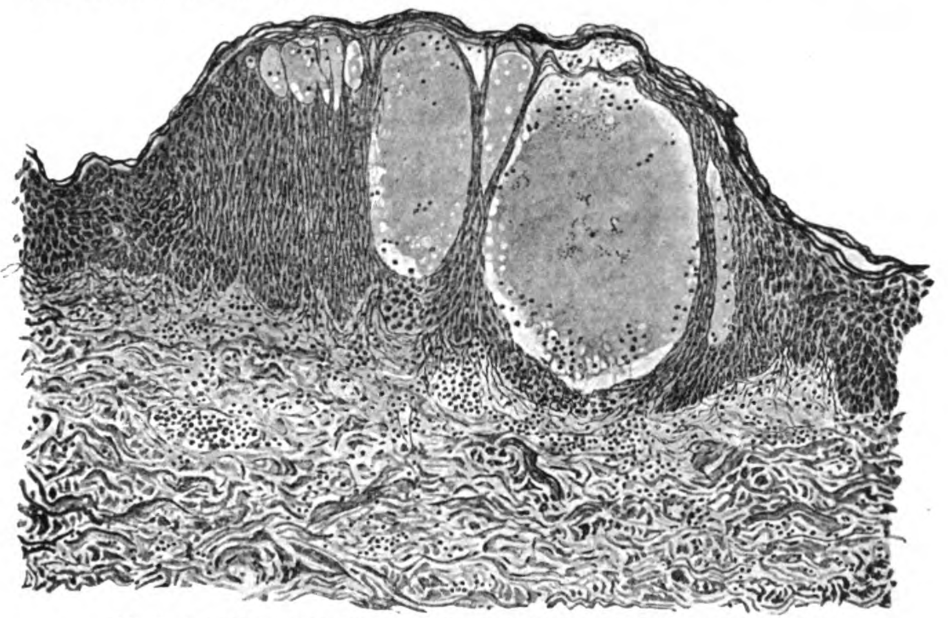


Abb. 4. Bläschen eines akuten vesiculösen Ekzems. Erklärung siehe im Text. Winkel Ok. 1, Obj. 14 mm. Vergr. ca. 62fach.

Ohne daß die Nachbarschaft des Rete Malpighi außer ödematöser Durchtränkung und mäßiger Verbreiterung irgendwie nennenswerte Veränderungen aufweist, kommt es zur stetigen Vergrößerung der kleinen aufgehellten (verflüssigten) Bezirke. Anfangs halten sich beide Prozesse anscheinend das Gleichgewicht; aber wohl schon sehr bald überflügelt die Intensität der Vergrößerung der Flüssigkeitsansammlungsbezirke die aktive, mitosenreiche, kompensatorische Volumzunahme (Verbreiterung) des Epithels. Infolgedessen wird das Epithelfasersystem mehr und mehr gedehnt, am Rande der hellen Bezirke zusammengepreßt, bis dies komprimierte Epithelfasergeflecht, um einen Vergleich zu brauchen, die hellen Bezirke umfaßt wie das Maschenwerk von Stricken einen Luftballon.

Immer mehr Flüssigkeit dringt in den hellen Bezirk von allen Seiten ein, das bisher im Niveau des Epithels gelegene Bläschen drängt immer mehr gegen die Hornschicht an, preßt diese Faserlagen immer stärker zusammen, und da hier der geringste Widerstand ist, wölbt der Flüssigkeitsdruck sie nach außen vor. Für uns ist dann das sichtbare Bläschen entstanden.

Wie ist denn diese merkwürdige Differenz gegenüber dem Zosterbläschen usw. biologisch und physikalisch-chemisch zu verstehen?

Die Ekzembläschen, die teils dicht unter der Hornschicht beginnen und sich dann allmählich stärker nach den tieferen Rete-Malpighischichten ausbreiten, oder von vornherein in den tieferen Schichten des Rete Malpighi ihren Ursprung haben, sind natürlich verschieden aufgefaßt worden. Sie stellen auch gegenüber anderen Bläschen und Blasen, so gegenüber denen des Pemphigus, der Epidermolysis bullosa hereditaria usw. einen ganz anderen Typus dar. — Noch Jesionek faßt sie (cit. nach Biologie der Haut, Leipzig, F. C. W. Vogel 1916, S. 241) mit Unna „als erweiterte, darmähnlich geblähte, rosenkranzartig ausgebuchtete Intercellularräume" auf. „Von gröberen Schädigungen oder von Nekrose der Epidermiszellen ist in ekzematöser Haut nichts zu sehen; höchstens daß man da und dort auf die Erscheinung der Altération cavitaire Leloirs, auf ein perinucleäres Ödem mit Erweiterung der Kernhöhle stößt; das Zustandekommen der spezifischen Bläschen des Ekzems beruht nicht auf einer Zerstörung der Epidermiszellen. Unna führt die Bläschenbildung auf ein intercelluläres, gegen die Hornschicht hin zunehmendes interstitielles Ödem der Hornschicht zurück . . ."[1])

[1]) Auch den Ausführungen Jesioneks über die Bläschen- und Blasenbildung im allgemeinen möchte ich entgegentreten. Er führt S. 224 l. c. folgendes aus: „Infolge entzündlicher Exsudation kann es zur Bildung von Bläschen und Blasen kommen. Es sind das kleinere oder größere Epidermisabhebungen, welche mit Flüssigkeit bezw. mit Serum erfüllt sind. Die unter großem Druck aus dem Bindegewebe in die Epidermis einströmende Exsudatflüssigkeit bewegt sich, wie gesagt, in den Intercellularräumen von unten nach oben, dabei kommt es unter Verdrängung und Komprimierung der nachgiebigen Zellen zu Erweiterung der Intercellularräume. Der einzige Widerstand, welcher sich der in dem erweiterten Saftkanalsystem der Epidermis dahinströmenden Flüssigkeit entgegenstellt, ist in der Verhornungszone gelegen, dort wo zwischen den von oben nach unten komprimierten und horizontal zur Richtung der Intercellularräume gestellten Zellen des Stratum granulosum die Intercellularräume sich immer mehr verschmälern und unterhalb des Stratum corneum ihr Ende finden. Hier, an der nur wenig nachgiebigen Hornschicht, staut sich die andrängende Flüssigkeit, sie verleiht den schmalen Intercellularräumen hierselbst ampullenartige Ausbuchtungen und drängt das Stratum corneum von seiner Unterlage ab. Zwischen Stratum corneum und Stratum granulosum ist die Stelle gelegen, an welcher es im Anschluß an eine stürmische Exsudation am häufigsten zu Bläschenbildung kommt. Der Ansturm und der Druck der extravasierten Flüssigkeit kann so heftig sein, daß auch die den letzten Widerstand leistende

Ich möchte hiergegen folgendes behaupten: Wenn die Bläschenbildung beim ekzematösen Prozeß auf einem intercellulärem Ödem beruhte, so müßten aus selbstverständlichen mechanischen Gründen die der Hauptflüssigkeitsansammlung, dem „Bläschen", benachbarten Intercellularspalten (Saftspalten) maximal erweitert sein und sich nach allen Seiten trichterförmig verjüngen. Die Zellen müßten weit auseinandergedrängt sein und die Intercellularbrücken müßten entweder zu langen Fäden auseinandergezogen oder zerrissen sein, so daß aus einfachen mechanischen Gründen nie und nimmer das Bild entstehen könnte, welches wir bei den Ekzembläschen sehen. Vom Ort des Hauptdruckes müßte gleichmäßig nach allen Seiten die Flüssigkeit in die Intercellularspalten (Saftkanäle) gepreßt werden, und das ergäbe ein Trümmerfeld, ein vollständiges Zerreißen des ganzen Epithelzellverbandes bis weit nach allen Seiten hin, niemals die außerordentliche, auch von Unna hervorgehobene Reaktionslosigkeit des, die Ekzembläschen umgebenden Rete Malpighigewebes und die scharfe Umgrenzung der Bläschen mit fest komprimierten Epithelfaserlagen rings um das Bläschen.

Auch wenn wir die Saftspalten als abgetan betrachten, und Zellen im Rete Malpighi als nicht vorhanden annehmen, kann bei einfacher auf Ödem beruhender Flüssigkeitsansammlung niemals das Bild des Ekzembläschens entstehen. Denn auch dann müßte sich am Ort größter Flüssigkeitsansammlung das Epithelfasersystem zentral zerfetzt und nach allen Seiten hin, nach der weiteren Peripherie zu abnehmend, auseinandergedrängt mit wirr durcheinander gehendem Faserverlauf

---

Hornschicht durchrissen wird und die Flüssigkeit sich an die freie Oberfläche der Haut entleert."

Wie man sich sehr leicht überzeugen kann, entstehen die Bläschen und Blasen bei Pemphigus vulgar., Erythema exsudativum, Urticaria usw. dadurch, daß von der Cutis her (meist an der Stelle, wo die stärkste Cutisschädigung statthatte und ebendort die Epidermis stark in Mitleidenschaft gezogen worden ist) die zuströmende seröse Flüssigkeit alle oder doch wenigstens die meisten Lagen der Epidermiszellen aus dem Verbande des Rete Malpighi losreißt, also einen spaltförmigen Defekt schafft und nun den losgesprengten Epidermisteil vor sich herdrückt und unter weiterem seitlichen Einreißen des Rete Malpighi eine größere circumscripte Ansammlung seröser Flüssigkeit bildet. Es handelt sich hier also im wesentlichen um einen einfachen mechanischen Prozeß. Durch nun einsetzenden Zerfall des Rete und der Basalzellschicht kommt es dann auch hier zur Bildung von Ballons usw.

Da, wo die Epidermis noch vollkommen intakt ist, kommt es bei plötzlichem überstarken Flüssigkeitszustrom bei gelockerter Verbindung zwischen Epidermis und Cutis zur Trennung zwischen beiden, wie wir das ja auch so oft sehen, so daß also dann die ganze Epidermis die Blasendecke bildet. Auch hier finden wir je nach der Art und der Intensität des Prozesses ganz extreme gegensätzliche Bilder sowie alle Übergangsstadien zwischen ihnen. Jedenfalls aber nichts von einem sackartig erweiterten intercellulären Kanalsystem.



im Schnitt darbieten, wie wir es ja auch bei nicht zu Bläschenbildung führender, stärkerer intraepithelialer Flüssigkeitsvermehrung z. B. bei spitzen Condylomen gelegentlich sehen. (cf. Abb. 8 des III. Beitrages. Dermatol. Zeitschr. 32, Heft 1. 1921.)

Die Entstehungsweise ist vielmehr so:

An irgend einer Stelle des Epithelprotoplasten (inklusive Kern) setzt eine Schädigung ein, es kommt zur osmotischen Hypertonie dieser Stelle. Dieser mit einer für uns unsichtbaren Plasmahaut (semipermeablen Membran) gegen seine Umgebung abgegrenzte Herd nimmt, wie wir aus der physikalischen Chemie wissen, unter gleichzeitiger weiterer Verflüssigung und dadurch bedingter Zunahme der gelösten Teile mehr und mehr Wasser auf und es kommt zur starken Vermehrung des osmotischen Druckes, zu ständiger Vergrößerung des im Epithel gelegenen Flüssigkeitssackes und infolgedessen zu immer stärkeren Verdrängungserscheinungen auf die Nachbarschaft. Man kann an der Abb. 4 all diese Verhältnisse ganz besonders schön erkennen. Grobplastisch können wir uns das so vorstellen, als wenn in ein dichtes, nach allen Seiten gehendes Flechtwerk ein ganz kleiner Gummiball eingebettet wäre und nun mit Wasser oder Luft aufgeblasen würde. Dann hätten wir genau dieselben Erscheinungen der Verdrängung, der Geflechtfaserkompression, evtl. Dehnungserscheinungen an den Geflechtfasern bis zur Zerreißung (siehe unten).

Liegen die größeren Bezirke der Flüssigkeitsansammlung (also die eigentlichen Bläschen) nahe beieinander, so nähern sich bei ihrer Volumzunahme ihre Oberflächen immer mehr und das zwischen ihnen gelegene Epithelgewebe wird immer stärker komprimiert. Dadurch entstehen dann nur noch dünne Scheidewände, die, findet die Flüssigkeit rechtzeitig nach außen Abfluß oder kommt der Prozeß zum Stillstand und zur Rückbildung, als wirklich geschlossene Scheidewände erhalten bleiben. Wird dagegen die Kompression immer stärker, so wird auch hier schließlich der Moment kommen, wo entweder die dünne Scheidewand der Dehnung nicht mehr standhalten kann, einreißt und zwei Verflüssigungsbezirke miteinander kommunizieren, oder infolge der Kompression kommt es, wie für die Stellen am Bläschengrunde beschrieben (siehe unten), zur Ernährungsstörung, zum Zerfall des Fasersystems und des Protoplasten unter Bildung von Ballons usw. Aber im allgemeinen sind beide Ausgänge doch nicht häufig, wenn die Intensität des Prozesses nicht zu stark ist.

Wo allerdings die Primärläsionen (Altération cavitaire) sehr dicht stehen (cf. Abb. 4 links oben), treten schon anfangs solche Fusionen ein. Aber dann entwickelt sich aus diesen kleinen zusammengeflossenen Herden nur ein, nach der Umgebung zu fest abgegrenzter Flüssigkeitsbezirk, d. h. ein einfaches Bläschen, während die Konfluenz größerer,



voll ausgebildeter Einzelbläschen zu einer „Unterminierung" größerer Epithelstrecken führt, wie wir das ja so schön bei unmittelbar aneinander stehenden Ekzembläschen erkennen können.

Die Scheidewände sind dabei zunächst bis auf das „Loch" noch gut erhalten und erst bei weiterer sehr starker Flüssigkeitsvermehrung kommt es zu weiterem Einreißen der Zwischenwand, oder die massenhaft einwandernden polynucleären Leukocyten führen zur fermentativen Einschmelzung des umgebenden Epithelgewebes.

So hat z. B. am Grunde des größten Bläschens (Abb. 4) der zu stark gewordene Druck zur Vernichtung der wenigen noch vorhandenen „Epithelzellagen" geführt. Man erkennt hier deutlich eine Zerklüftung dieses Bezirkes, ein Zerreißen und beginnendes Einschmelzen der Epithelfasern und den Beginn einer typischen ballonierenden Degeneration.

Bei zunehmendem Innendruck im Verflüssigungsbezirk und der dadurch bedingten Drucksteigerung gegen die, die Seiten des „Bläschens" umfassenden gedehnten Epithelfasern kommt es, wie schon vorhin erwähnt, zu einem Auffasern von Epithelfaserstückchen, und die dadurch aus ihrer Höhle befreiten Kerne mit umgebendem Protoplasma gehen entweder an Ort und Stelle zugrunde oder sie werden aus uns noch unbekannten Gründen mit dem sie umgebenden Protoplasma in den Verflüssigungsbezirk evakuiert und lösen sich allmählich dort auf, genau wie die durch das Epithel hindurchwandernden Leukocyten ihren Weg in das Innere der Bläschen finden und schließlich auch zerfallen.

Diese Auflockerung und Zerklüftung kommt besonders leicht da zustande, wo sich reichlich Wanderzellen befinden. Da die Leukocyten besonders zahlreich am Grunde der Bläschen ins Epithel einwandern, kommt es daher vornehmlich dort zu solcher Auflockerung, Zerklüftung, ballonierenden Degeneration.

Die Umgebung solcher Ekzembläschens kann bis auf die hyperämische Zone und das manifeste Ödem (nicht kommunizierend mit dem „Bläschen"), was uns ja klinisch als entzündlich gerötetes Ekzemknötchen entgegentritt, im wesentlichen intakt sein. Platzt das Bläschen und ist damit das schädigende Agens eliminiert, so sinkt das Knötchen in sich zusammen, entzündliche Hyperämie und Ödem schwinden und die Haut kehrt zum normalen Zustand zurück.

Der biologische Vorgang ist hier also im Wesen derselbe, wie ihn Schade so instruktiv[1]) bei seiner Besprechung der Entzündung abgebildet und erläutert hat.

Ganz anders dagegen beim Bläschen des Herpes zoster. Hier ist das Gewebe auf weite Strecken vernichtet, eine scharfe Ab-

[1]) Schade, Physikal. Chemie der inneren Medizin. Dresden 1921.



grenzung durch semipermeable Membran kann nicht mehr zustande kommen, die Umgrenzung des dem Untergang verfallenen Bezirks ist daher unscharf[1]), an allen Seiten sieht das begrenzende Epithel- und Cutisgewebe zerrissen und zerfetzt aus, es zerfällt in Trümmer, alle Reaktionsmöglichkeiten des Nachbargewebes scheinen zunächst vernichtet. Erst sekundär wird dem Zerfallsprozeß dadurch Einhalt getan, daß sich ein Massenaufgebot von polynucleären Leukocyten in Form eines Schutzwalles bildet, dann die Demarkation und schließlich die Heilung, meist mit Narbe erfolgt.

Der histologische Befund bei diesen Prozessen, gedeutet nach der neuen Auffassung des Epidermisaufbaues, ist also das eindeutige Spiegelbild der biologischen Vorgänge, d. h. der Kurve des physikalisch-chemischen Geschehens.

So scharf diese beiden Typen gewöhnlich gegeneinander abgegrenzt sind, so kommt es natürlich auch hier in manchen Fällen, wo zunächst die das akute Ekzem charakterisierenden Bläschen auftreten, dann aber in exorbitant starker und rascher Weise entzündlich-exsudative, Epithel und cutanes Gewebe schwer schädigende Prozesse hinzukommen, zu einem Mischbild zwischen Ekzembläschen und einer Dermatitis mit zosterähnlich gebauten Bläschen, so daß wir dann histologisch alles durcheinander finden.

Während sich bei der reinen Form des akuten Ekzems aus den Bläschen auch bei Konfluenz niemals größere Abhebungen nach Art des Pemphigus usw. bilden, kommt es bei den Mischformen wie bei den Fällen schwerer Dermatitis vesiculosa mit Bläschen vom Zostertyp innerhalb des mit Bläschen dicht besetzten Areals zur Entstehung größerer, 10, 20 und mehr solcher Bläschen umfassenden Blasen, die u. U. als Zeichen ihrer Entstehung aus hochgradig intensiver und tief in die Cutis hineingreifender Entzündung und Vernichtung den ganzen Follikelapparat (inklussive Haaren) aus der Cutis herausgerissen und mit in die Höhe gehoben haben.

Nach allem, was ich gesehen habe, kann ich mich der Ansicht von Lipschütz über Chlamydozoen und Strongyloplasmen nicht bekehren. Ich glaube, es ist ihm nicht gelungen, überzeugend darzutun, 1) daß diese Gebilde beim Herpes zoster usw. wirklich Parasiten sind, 2) daß das Auftreten von Ballons mit den von ihm beschriebenen „Einschlüssen" nach Einimpfen von Zoster- und He pesbläschen-Inhalt in die Cornea ein Beweis für die parasitäre Natur des Zoster, des Herpes genitalis, des Herpes simplex ist. (Anm. bei der Korrektur: Da inzwischen seine ausführliche Arbeit über dieses Thema im Arch. f.

[1]) Die einem Infarkt gleichenden keilförmigen Nekrosen schalten hier aus. Sie entstehen erst sekundär, nachdem das eigentliche Zosterbläschen schon gebildet ist.



Derm. **136**, 3 erschienen ist und eigene Versuche noch nicht abgeschlossen sind, verweise ich auf eine spätere diesbezügliche Publikation.)

Ferner möchte ich den Bezeichnungen **unilokulär** und **multilokulär** entgegentreten. Was wir z. B. bei einem Variolabläschen sehen, ist keine vielkammerige, also aus vielen Kammern zusammengesetzte Blase. Ein Krankheitsbezirk liegt vor und innerhalb dieses Bezirkes sehen wir die verschiedenen Stadien ein und desselben Einschmelzungs-, Verflüssigungs- oder Vernichtungsprozesses kaleidoskopartig nebeneinander. Die sog. Kammerwände, die im Schnitt scheinbar noch intakt sind, und scheinbar geschlossene Bläschenkammern abtrennen, sind ein, von einem verschieden weiten, mit Flüssigkeit angefüllten Gangsystem durchzogenes Schwammgerüst aus gedehntem, fast immer schon erkrankten Epidermisgewebe. Wir haben bei solchen Bläschen dasselbe Bild vor uns, als wenn wir durch einen galleртegefüllten Schwamm einen senkrechten Schnitt legen, nur daß das „multilokuläre" Bläschen ein viel unregelmäßigeres Relief hat. So lange in dem Krankheitsbild isoliert eine größere Anzahl kleiner, weit voneinander liegender Einschmelzungsherde vorhanden sind, kann man von keinem Bläschen als Sammelbegriff für den ganzen Krankheitsherd reden. Und ist es erst ein Bläschen, so hat das Wort multilokulär keinen Sinn mehr. Daß sich ein solches Bläschen auf Einstich nicht ganz entleert, hat seine Ursache in dem Kanalsystem. Außerdem ist die die Hohlräume füllende Flüssigkeit um so zäher, je stärker entzündlich verändert das Bläschen, d. h. insonderheit das sie seitlich und am Grunde umgebende Gewebe ist. —

Im Anschluß an die obigen Erörterungen drängt sich ganz von selbst die weitere Frage auf, wie denn eigentlich die Mehrzahl der Hautausschläge zustande kommt. Diese Frage leitet unmittelbar zu der weiteren Frage über, wie die meisten unserer Hautheilmittel wirken, was die Haut mit ihnen macht, ob sie in der Epidermis und Cutis unverändert wirken oder umgewandelt werden, ob sie erst in den Körper gelangen, dort zweckentsprechend umgeändert und dann in solcher modifizierten Form an Cutis und Epithel wieder abgegeben werden usw.

Trotz aller breiten Erörterungen über Reduktion, Oxydation, Keratoplastik usw. stehen wir vorläufig noch hilflos in einem großen Sumpf, aus dem wir hoffentlich bald einmal herauskommen. Eines hat ja wenigstens der Krieg in dieser Hinsicht bewiesen, daß man in den allermeisten Fällen bei den verschiedensten Hautaffektionen mit ganz wenigen Mitteln in derselben Zeit und mit demselben guten Erfolge zum Ziel kommt, wie mit den längsten und kompliziertesten Rezepten. Wir befinden uns hier — trotz allem — vor einem fast unbekannten Gebiet.

Der Streit über die Differenzen eines akuten follikulären vesiculösen Ekzems und einer klinisch und histologisch genau so aussehenden Dermatitis vesiculosa acuta follicularis arteficialis ist daher ein müßiges Beginnen und eine Verschleierung unserer biologischen Hilflosigkeit.

Nun zurück zu den Exanthemen. — Soweit es sich um embolische Prozesse, wie bei bakteriell-septischen Exanthemen, hämatogener Tuberkulose, Typhusroseola, ferner um Ansiedlung von Parasiten wie bei der Roseola und den Papeln der Syphilis usw. handelt, ist der Werdegang ja ganz klar. Aber bei den anderen Exanthemen, auch den einfachsten, wie z. B. der Urticariaquaddel erfahren wir über ihre Entstehung nichts. Wir sagen zwar, es kreisen Stoffe im Blut, welche urticarielle Efflorescenzen, Erythemflecke, ekzematöse Veränderungen, ausgebreitete Erytheme usw. erzeugen, aber warum in dem einen Falle die Erscheinungen so abgegrenzt bleiben, in dem anderen größere Hautbezirke diffus verändert werden, Efflorescenzen gruppiert angeordnet sind, an vielen Stellen gleichzeitig, teilweise symmetrisch, auch in Schüben nacheinander auftreten, — nach einer Antwort darauf sucht man vergebens.

Und doch glaube ich, läßt sich das alles, hält man sich nur den biochemischen und biophysikalischen Werdegang vor Augen, leicht und restlos erklären.

Würden wirklich die Stoffe, die solche Exantheme hervorrufen können, im ganzen Blutserum nach Art einer echten Lösung, also wie z. B. Kochsalz in Wasser, gelöst sein, so müßte logischerweise auch stets die ganze Hautdecke diffus erkranken. Wir sehen das ja gelegentlich als ganz akut auftretende Dermatitis erythematosa toxica, wenn auch, wie wir sehen werden, dabei die Genese doch noch eine andere sein kann (betr. Anaphylaxie siehe unten); aber solch Vorkommnis ist ja doch recht selten.

Also muß das Kreisen solcher Stoffe im Blut im allgemeinen doch wohl anders sein. Daß dem wirklich so ist, lehrt uns die Kolloidchemie, lehren uns insonderheit die eigenartigen Verhältnisse der „Lösung" von Stoffen im Blutserum. Es ist ja bekannt, daß in solchen kolloiden Lösungen wie das Blutserum eine ist, oft das Vielfache der Menge einer Substanz in „Lösung" gehalten werden kann, als den eigentlichen Löslichkeitsverhältnissen entspricht. So ist ja von der Harnsäure bekannt, daß 100 ccm Serum nur 8 mg Natriumurat echt lösen können, daß dagegen die gleiche Menge Serum bis 50 mg und mehr langdauernd ohne Ausfällung in ihrer Masse enthalten kann (nach Schade). Das beruht nicht auf einer Übersättigung — kein Auskrystallisieren bei Zusatz von Krystallen der gelösten Substanz —, sondern auf der sog. „intermediären Kolloidstabilisierung" (Schade), d. h. einer kolloiden



Zwischenstufe im Übergang vom Lösungszustand zur Krystallisation. Das Blutserum hat in ausgesprochendstem Maße die Fähigkeit, sie in diesem Zustand der „Löslichhaltung" (Schade) zu beherbergen. „Die Eiweißkolloide des Serums haben in ganz besonders hohem Maße die Fähigkeit, diese intermediäre Form der Ausfällung zu stabilisieren, so daß es — anstatt zur Auskrystallisierung — durch Konfluenz der kolloiden Tröpfchen sogar zur Entstehung mikroskopisch kenntlich werdender flüssiger Tropfen kommen kann." (Schade, l. c., S. 192.) „Diese Tröpfchen von mikroskopischer und namentlich auch ultramikroskopischer Größe sind es, die dem Serum ermöglichen, bis zum Zehnfachen und mehr an Substanz als der echten Lösung entspricht ohne Niederschlagsbildung auf lange Zeit zu beherbergen." (Schade, l. c., S. 192.)

So haben wir also im Blutserum neben echter Lösung einen Zustand, wie wenn allenthalben oder auf kleine Abschnitte beschränkt — die dann erst allmählich an Ausdehnung gewinnen — in einer Flüssigkeit nach Art einer feinen Emulsion viele Tröpfchen verteilt sind. Gerade wie diese adsorbierten tropfenförmigen Stoffe in intermediärer Kolloidstabilisierung gegen ihre Umgebung scharf abgegrenzt sind wie Öltropfen im Wasser, so wird man auch andererseits bei dem vitalkolloiden Zustand des Blutserums nicht fehlgehen in der Annahme, daß, wenn an sich echtlösliche Stoffe ins Blutserum gelangen, die dem Serum als ganzem artfremd und dem Organismus schädlich sind, auch sie dann von den vitalen Kräften des kolloiden Blutserums durch Häutchenbildung abgekapselt, isoliert, also an echter Lösung verhindert werden, und so eine Durchdringung des ganzen Serums verhindert wird. Lähmt oder vernichtet dagegen ein solcher Stoff die kolloiden Schutzkräfte des Serums, so wird eine schlagartige schwere Zustandsänderung, evtl. sofortiger Tod die Folge sein.

Ein großer Teil der z. B. Urticaria hervorrufenden Stoffe gelangt ja durch Resorption vom Darm aus ins Blut. Denken wir uns einmal den Darm nach der Mahlzeit in Tätigkeit; die zur Resorption gelangenden Stoffe kommen natürlich nicht wie ein kontinuierlicher Strom in die Gefäßschlingen und Lymphcapillaren, sondern „tröpfchenweise", mal hier dieser, mal dort jener Stoff, so daß schließlich — ganz grob ausgedrückt — im Blutserum ein Bild entstehen muß, als wenn in einer dicklichen strömenden Flüssigkeit mehr und mehr verschiedenfarbige Körnchen suspendiert würden.

Diese „Tröpfchen" kreisen nun im Körper, kommen in die Capillarschlingen der Organe und der Haut und werden nun je nach der biologischen Affinität von den verschiedensten Organen, wie natürlich auch von der Haut aus diesem Capillarblut „aufgesaugt", d. h. in aktiver Tätigkeit nehmen wohl sicher die Capillarendothelien, biologisch



eingestellt auf die zum Arbeitsgebiet des jeweiligen Organs gehörigen Substanzen, diese Stoffe aus dem Capillarblut auf und geben sie unverändert oder vielleicht auch bereits verändert an das Organgewebe weiter. Daß diese Blutcapillarendothelien bei diesen Stoffwechselvorgängen eine große Rolle spielen, hat man ja schon immer angenommen. Als Ort für die Aufnahme resp. Zerstörung des ins Blut eingebrachten Adrenalins hat Paul Trendelenburg-Rostock die Gefäßendothelien an der Übergangsstelle vom arteriellen zum venösen Capillargefäßsystem experimentell einwandfrei nachweisen können. So werden also auch die Capillarendothelien der Papillargefäße die verschiedensten Stoffe aus dem Blut aufnehmen und zur weiteren Verarbeitung an Cutisgewebe und Epithel weitergeben. Diese kleinen Partikelchen — stellen wir sie uns der Einfachheit halber als kolloide Tröpfchen vor — werden, da sie ja nicht gleichmäßig im Blutserum verteilt sind, mal in diese, mal in jene Hautcapillaren geschleudert werden. Wir haben also auf Grund der obigen kolloidchemischen Erörterungen — ins kleinste übertragen — physiologisch denselben Vorgang, als wenn die Partikelchen einer verkästen Drüse, im Organismus verschleudert werden d. h. einen „embolischen" Prozeß, nur daß in letzterem Falle das Material die Capillaren verstopft, während im ersteren die Capillarendothelien die hineingeschleuderten Teilchen aktiv an sich reißen und sie an ihre Umgebung weitergeben.

Wird nun z. B. im Darm ein Stoff resorbiert, der nicht zum Aufbau des Körpers verwendet werden kann, sondern dem Organismus schädlich ist, so wird der Organismus alles daransetzen, ihn zu vernichten. Das geht auf verschiedene Weise. Ein großer Teil dieser Aufgabe fällt aber, wie wir ja an der Urticaria usw. sehen, sicher der Haut mit ihrer so großen Oberfläche und ihrer Lage außerhalb des eigentlichen Organismus zu, und überall da, wo diese im Serum biologisch abgegrenzten Lösungströpfchen oder kolloidsuspendierten Partikelchen in die Hautcapillarschlingen kommen (und dort die Endothelzellen berühren?), reißen, wie gesagt, die Capillarendothelien diese an sich und geben sie zur Vernichtung an das sie umgebende Gewebe (Cutis und Epidermis) ab.

So wird in mehr oder minder kurzer Zeit das Blut von diesen Stoffen befreit, und es ist klar, daß bei diesem Resorptionsvorgang kontinuierlich immer neue Stellen ergriffen werden oder bei längeren Intervallen der Zuführung (z. B. bei Schlafmitteln) sukzessive neue Schübe auftreten. Man kann sich weiter vorstellen, daß wenn erst eine oder mehrere Capillarendothelstellen durch diese artfremden Stoffe getroffen, also gereizt sind, durch Reflexwirkung symmetrisch gelegene Hautabschnitte in eine erhöhte Bereitschaft gebracht werden, so daß sie zunächst befähigter sind als das Nachbargebiet, diese Stoffe aufzunehmen. Wenig-

stens ließe sich auf die Weise die uns sonst ganz unverständliche Symmetrie erklären.

Diese so dem cutanen Bindegewebe und der Epidermis aufoktroyierten Stoffe können nun entweder ohne sichtbare Reaktionserscheinungen abgebaut, zerstört werden und werden dann in solcher modifizierten, unschädlichen Form an Lymph- und Blutbahn abgegeben, oder aber — und das dürfte wohl das häufigste sein — Cutis und Epidermis sind nicht momentan imstande, den Eindringling zu vernichten, sondern es bedarf dazu stärkerer biochemischer und biophysikalischer Kräfte. Es bildet sich um den Eindringling in irgendeiner Weise eine sichtbare Reaktionszone (Erythemfleck, Papel, Quaddel, Ödem bis zur Blase usw.), die dann in verschiedener Zeit und in verschiedener Form (evtl. bis zur Gewebsnekrose) diese körperfremden Stoffe abbaut, unwirksam macht und schließlich in irgendeiner Weise aus dem Körper eliminiert.

Das hieße also, daß all diese Prozesse im Wesen die gleichen seien, nur daß nach Art der Noxe und wohl sicher auch nach Art der Reaktionsweise des betreffenden Individuums die Form und die Intensität des Ausschlages verschieden ist, bzw. sein kann[1]). Je massenhafter die im Serum kolloid suspendierten Stoffe enthalten sind, um so gleichmäßiger verteilt und um so dichter stehend werden die Efflorescenzen auftreten, ja es kann bei dieser massenhaften Anwesenheit von Lösungströpfchen auch schließlich zu einer vollkommen diffusen Veränderung der Haut kommen, gerade so, als wenn die Stoffe in echter Lösung im ganzen Serum enthalten wären. Wo kolloid suspendierte Stoffe oder auch Stoffe in echter Lösung auf kleinem Areal im strömenden Blut enthalten sind, da wird es zu gruppiert stehenden Efflorescenzen oder zu circumscripten, aber im Hautareal gleichmäßig veränderten Hautpartien kommen.

Kurzum diese Anschauung läßt uns alle Exantheme, soweit sie durch im Blut kreisende Stoffe bedingt sind, restlos erklären.

Sie müssen mit denen identisch sein — und sie sind es ja auch —, bei denen von außen Schädigungen biochemischer Art ins Epithel, besonders aber ins Cutisgewebe hineinkommen, wie der Giftstoff bei Mückenstichen, Brennesseleinwirkung, urticariagleiche Herde nach Bestrahlungen mit ultraviolettem Licht usw. —

Auf die Haut gebrachte Stoffe können entweder ohne Reaktion im Epithel vernichtet werden oder sie reizen das Epithel zu Abwehr-

[1]) Daß natürlich auch „Immunitätsvorgänge" die später auftretenden Erscheinungen modifizieren, abschwächen, evtl. auch stärker auftreten lassen oder ihr Auftreten überhaupt ganz verhindern können, sei nur nebenbei erwähnt. Diese Immunisierung der Haut ist ein Kapitel für sich und bedarf besonderer Besprechung.

13*



maßnahmen, d. h. sie rufen ein Exanthem im Bereich der Applikationsstelle hervor.

Hat das Epithel die Kraft, mit dem Schädling fertig zu werden, so wird keine allgemeine Verbreitung des Exanthems an fernabliegenden Hautbezirken erfolgen, höchstens wird der Ausschlag noch peripher vom primären Herd (infolge von Diffusion?) an Ausdehnung gewinnen. Passiert der Stoff aber das Epithel und gelangt in die Cutis, so kann er natürlich gegebenenfalls auch hier im cutanen Bindegewebe mit oder ohne Lokalreaktion vernichtet werden. Wenn auch das nicht bzw. nicht restlos der Fall ist, so gelangen die schädigenden Stoffe ins Blut und werden, falls sie auch dort nicht unschädlich gemacht werden können, unverändert wieder an anderen Stellen an die Cutis und Epidermis abgegeben, so daß man sich auf diese Weise die Allgemeinreaktion oder das Auftreten von Exanthemen an einer Anzahl getrennter Hautbezirke erklären kann, auch wenn man nur an einer kleinen Stelle z. B. eine unverträgliche Medikation angewandt hatte.

Bei der Berührung der Hautcapillarendothelien mit solchen im Blut kreisenden Stoffen kann es natürlich auch zu mehr oder minder schwerer Schädigung der Endothelzellen kommen, so daß außer der Reaktion des Cutis- und Epithelgewebes auch noch die durch die Gefäßwandschädigung bedingten Veränderungen — Blutungen, Thrombose, Endothelzerfall, Nekrose usw. — hinzukommen.

Es ist weiter nicht zu vergessen, daß durch alle möglichen Zustände gerade die Hautcapillaren hochgradig erregt sein können, so daß durch unglückliche Verkettung mehrerer biologisch und biochemisch zusammentreffender Momente statt eines e i n f a c h e n Reizes eine S u m m a t i o n von Reizquoten momentan oder bei Anstieg des Reizes bis zu einem gewissen Höhepunkt erst allmählich ein Zustand eintritt, der zu einer explosionsartigen Auslösung führt, ein Ereignis, das wir Anaphylaxie nennen und das ja gar nicht selten gerade an der Haut seinen hauptsächlichsten Ausdruck findet.

Bei allen Exanthemen und krankhaften Zuständen der Haut, Cutis und Epidermis, ist immer — und das steht ja im Vordergrund aller Beobachtung — das Blutgefäßsystem beteiligt. Sein Zustand, d. h. seine Reaktionsbereitschaft und Reaktionsfähigkeit, die Art seiner Schädigung und die daraus resultierenden Zustandsänderungen — darunter vor allem der Grad der entzündlich-serösen Exsudation und die Art und Massenhaftigkeit der Zellemigration, ferner die durch die Schädigung bedingten Ernährungsstörungen im jeweiligen Ernährungsgebiet — wird beim Entstehen, bei der Weiterentwicklung und bei der Rückbildung aller krankhaften Hautzustände von großer, oft von ausschlaggebender Bedeutung sein, und durch diese Variationsmöglich-



keiten wird zusammen mit der dauernd wechselnden Intensität des eigentlichen krankmachenden Agens und der ebenso unendlich verschiedenen und verschieblichen Reaktionsbreite des Einzelindividuums klinisch und histologisch Form und Aufbau, wenn bisweilen auch nur in geringem Maße, dauernd different sein.

Aus diesem dauernden Voneinander-Abhängigsein der einzelnen Reizquoten erklären sich auch leicht all die klinischen und histologischen Bilder, die nicht in das sog. typische Schema hineingehören. Und wie wir — um auf das früher Gesagte Bezug zu nehmen — gelegentlich bei intraepithelialen Ekzembläschen, namentlich dann, wenn reichlich Wanderzellen in den Verflüssigungsbereich einwandern, die Begrenzung unscharf wird und sich dann die Charakteristica der ballonierenden Degeneration einstellen und damit das Typische verwischen können, so werden und müssen wir namentlich bei Prozessen, die sich chronischer entwickeln, wie z. B. Tuberkulose und Syphilis, einer großen Reihe von klinischen, vor allem aber histologischen Bildern begegnen, die auf den ersten Blick nicht das geringste mit dem eigentlichen typischen Gewebsbild zu tun haben und die auch unter sich — trotz der differenten Ätiologie — mit unseren jetzigen Hilfsmitteln histologisch in einer Anzahl von Fällen nicht unterschieden werden können. So kommt es eben, daß wir so oft bei klinisch auch recht differenten exsudativen Prozessen histologisch nicht im geringsten imstande sind, eine Diagnose zu stellen und ebenso läßt uns ja auch bei mikroskopischen Schnitten mit geringgradiger cellulärer Infiltration und geringem Ödem usw. auch die allergrößte Erfahrung vollkommen im Stich. Es kommt noch hinzu, daß ein und derselbe Stoff bei demselben und bei verschiedenen Individuen die verschiedensten Exanthemformen hervorrufen kann, und ich möchte da nur an das Salvarsan erinnern, bei dem ja außer Urticaria und erythematöser Veränderung Ekzeme, Erythema exsudativum multif., Herpes, Herpes zoster, circumscripte Ödeme, follikuläre und flächenhafte Keratosen, lichenrubergleiche Exantheme, schwere Dermatitis exfoliativa, Melanose usw. beobachtet werden[1]).

Bei den allermeisten Exanthemen — auszunehmen sind nur die, wo bei äußerer artefizieller Applikation die Reizung lediglich auf den Ort der Applikation beschränkt bleibt — wird die Ausbreitung auf hämatogenem Wege in der oben geschilderten Weise zustande kommen.

---

[1]) Ich berühre hier Dinge, die auch Wirz in der unten zitierten Arbeit gestreift hat. Ich bekenne mich zur Relativität der Organismusvorgänge in gesunden und kranken Tagen; eine konstante individuelle Disposition gibt es m. E. überhaupt nicht. Eine gewisse Zustandsform kann vorherschend sein, sie wird aber dauernd durch die verschiedensten Dinge beeinflußt, abgeändert, was auf den Reaktionsverlauf der Affektionen bestimmend und daher gestaltvariierend wirkt.

Denn sie erklärt uns tatsächlich alles, was wir an Exanthemformen an der Haut zu sehen bekommen.

Auf die Deutung der Weiterentwicklung nichtparasitärer Hautefflorescenzen komme ich an anderer Stelle zurück.

Zum Schluß möchte ich nur noch einigen Ausführungen von F. Wirz im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **136**, Heft 1, S. 43ff. **1921**, betitelt: „Gibt es eine spezifisch dysmenorrhoische Hauterkrankung?“ entgegentreten.

Wir müssen uns natürlich vorstellen — und die Erfahrung am Sektionstisch und in der Klinik gibt uns da ja recht —, daß nicht jeder im Blut kreisende Stoff alle Gefäßendothelien schädigt, bzw. zu ihnen in irgendeinen biologischen Konnex treten muß (vgl. z. B. Lokalisation des Erythema exsudativum multiforme), sondern es gibt eben, wie ich schon oben ausführte, recht verschiedene Stellen, wo der Körper artfremde Stoffe zur Vernichtung bringt und gerade an der Haut haben wir ja auch besondere Prädilektionsstellen für verschiedenste Ausschläge. Und daß die Haut mit ihrer großen Oberfläche und der dadurch gegebenen Möglichkeit, reichlich solche Stoffe, ohne Schädigung der Funktion der inneren Organe, zu eliminieren, besonders dafür geeignet ist, leuchtet ohne weiteres ein.

Auf seine Frage, warum von solchen Schädigungen bei der Dysmenorrhöe „nur umschränkte Hautbezirke und da gleich eine Gruppe Hautgefäße betroffen werden, während die übrige Haut, die sicher noch an vielen Stellen die gleichen Gefäßverhältnisse aufweist, frei bleibt“, läßt sich aus dem oben Gesagten leicht beantworten; es werden unendlich häufig die im Serum tröpfchenartig suspendierten Stoffe auf kleinem Areal zusammengedrängt sein und sie bleiben dann auch im strömenden Blut zusammen. Und wenn solcher Serumabschnitt in die Haut hineinkommt, so muß natürlich hier eine größere Anzahl von benachbarten Capillarschlingen die im Blut eng benachbarten „Tröpfchen“ aufnehmen, und, vom Serum auf die Haut projiziert, muß das an der Haut ein gruppenweise auftretendes Exanthem ergeben. Das gruppenweise Auftreten von Efflorescenzen macht also keinerlei Erklärungsschwierigkeiten. Auch die Symmetrie bei solchen im Blut kreisenden Stoffen habe ich schon oben erklärt. Daß das bei solchen Stoffen ganz anders sein muß, wie bei Fett- und Luftembolie, bei Embolien durch Gewebsstückchen, Geschwulstzellen und bei größeren, die Capillaren verstopfenden Dingen, bedarf eigentlich keiner Erklärung mehr. Auch bei Bakterienembolien kann das so sein. Die ersteren werden daher überhaupt kaum jemals symmetrisch auftreten können. Bei Bakterien ist das aber gar nicht so selten der Fall, so z. B. bei septischen Exanthemen, und ich selbst kann als Beispiel dafür dienen, indem ich zweimal in meinem Leben monatelang, meist nach Schüttel-



frost bereits am nächsten Tage eine absolut symmetrische Aussaat von durch Staphylokokken bedingten kleineren und größeren Abscessen bekam.

Sind Typhusroseolen, ist ein Variolaexanthem, sind ein großer Teil der Syphilisexantheme (z. B. isolierte Psoriasis palmaris et plantaris spec., Pemphigus syphiliticus, Erythema nodos. syphilit.) usw. nicht symmetrisch?

Ich glaube, die von Wirz angeführten Dinge entkräften aber auch in gar keinem Punkt Pollands Annahme der hämatogenen Entstehung der Dermatitis dysmenorrhoica. Das widerspricht andererseits auch nicht im geringsten der angioneurotischen Auffassung Kreibichs. Denn schließlich muß doch auch der Zustand der sog. Angioneurose zunächst einmal durch irgend etwas hervorgerufen werden. Das mögen ja mancherlei Ursachen sein, und sicher kann, ohne daß an den Gefäßwänden irgendeine sekundäre Schädigung als auslösendes Moment in Betracht kommt, durch die, sagen wir, zentral bedingte Angioneurose an sich eine schwere Synkope usw. an einer oder mehreren Stellen (z. B. beim Raynaud) hervorgerufen werden. Aber können wir das bei unseren heutigen Kenntnissen der „inneren Sekretion" so absolut sicher sagen, könnte nicht auch der ganze angioneurotische Zustand durch irgendeine Zustandsänderung in diesem Synergismus und Parergismus hervorgerufen, stabilisiert sein und sollten dann nicht irgendwelche Stoffe, besonders solche plötzlich gesteigerter innerer Sekretion einer Drüse zur foudroyanten Steigerung angioneurotischer Symptome an einer oder mehreren, besonders symmetrischen Stellen (durch hier besonders leicht anzunehmende Reflexwirkung) führen können?

Gerade solche Auffassung kann die Gegensätze der Meinungen überbrücken. Auch die Angioneurose muß, wie gesagt, wie jeder Krankheitszustand doch durch irgend etwas bedingt sein — nennen wir's nun Anlage oder Zustandsänderung — und erst auf Grund dieses Zustandes, dieser Prädisposition können sich die in Frage kommenden Krankheitsbilder entwickeln. Ob dabei nun die im Körper und damit im Blut kreisende Noxe an den Gefäßendothelien, den Gefäßwänden oder den Gefäßnerven angreift und dann im letzteren Fall direkt, im ersteren indirekt den neurotischen Komplex auslöst, ist für die Sache doch ganz egal, ebenso wenn die auslösende Noxe auch direkt am Zentrum der Gefäßinnervation angreifen sollte. Auch dorthin kommen die Stoffe nur auf dem Blutwege. Was also für Gegensätzlichkeiten zwischen den Meinungen bei objektiver Bewertung bestehen sollen, sehe ich nicht ein. An der Auffassung des Prozesses ändert sich, auch wenn man die Streitaxt begräbt, nicht das geringste.

Wenn man, wie gesagt, das Geschehen biologisch als kombinierte Zustandsbilder auffaßt, lösen sich alle Widersprüche ohne weiteres auf



und verlieren ihre Kompliziertheit. Denn es kann, je nach der Reaktionsfähigkeit des betreffenden Individuums und dem jeweiligen Kombinationszustand dieselbe Noxe — nehmen wir einmal die Dysmenorrhöe — bei verschiedenen oder bei ein und denselben Personen zur Urticaria, zum Quinckeschen Ödem, zur Dermatitis dysmenorrh. symmetr. mit und ohne schwere Nekrose, zur Blasenbildung usw. führen. Biologisch sind es gewiß nur Grad- und Reaktionsunterschiede. Daß man aber sehr wohl die zu tiefen Defekten Veranlassung gebende Form der Dermatitis dysmenorrhoica klinisch als ein eigenes Krankheitsbild ansehen kann, soll anläßlich eines einschlägigen Falles demnächst in diesem Archiv zu zeigen versucht werden.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Rostock [Direktor: Prof. Dr. Frieboes].)

Ein Beitrag zum Keratoma palmare et plantare hereditarium.
(Keratoma dissipatum Brauer.)

Von

Dr. **Günther Brann,**
Assistenzarzt der Klinik.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. November 1921.)

A. Brauer hat im Jahre 1913 im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis eine besondere Form des hereditären Keratoms der Handflächen und Fußsohlen beschrieben, das er Keratoma dissipatum hereditarium palmare et plantare nannte und an 3 Brüdern und ihren Söhnen feststellen konnte. Diese Affektion war in seinen Fällen fast durchweg im 2. Jahrzehnt aufgetreten und hatte fast symmetrisch angeordnete, zahlreiche stecknadelspitzen- bis pfennigstückgroße, oft von mehr oder minder breitem, das Hautrelief zeigenden hyperkeratotischen Wall umgebene, mit der Matrix fest verbundene, parakeratotische Epidermis darstellende Horneinlagerungen aufzuweisen. Irgendwelche entzündliche Erscheinungen sowie nervöse oder sekretorische Anomalien fehlten.

Einen sehr ähnlichen Fall haben Buschke und Fischer im Band 5 der Ikonographia dermatologica vom Jahre 1910 veröffentlicht und ihn als Keratodermia maculosa disseminata symmetrica palmaris et plantaris bezeichnet, bei dem sich in vollkommen normaler Haut über 200 der Epidermis angehörige verhornte Efflorescenzen an den Händen, in geringerer Anzahl auch an den Plantae fanden.

Die Verhornungsanomalien führten bei weiterer Ausdehnung zu zentraler Abflachung und Dellenbildung, wobei eine auf die zentralen Teile beschränkte bläulich-rötliche Verfärbung auftrat. Diese Verfärbung erklärten sich Buschke und Fischer als durch das Durchschimmern der Papillargefäße bedingt.

Der histologische Befund war in den Fällen von Brauer sowie denen von Buschke und Fischer sehr ähnlich.



Bei beiden beschränkte sich die Affektion auf den epithelialen Anteil der Haut, bei beiden fand sich Hyperkeratose. Während jedoch der Fall von Buschke und Fischer keine Spuren von Parakeratose zeigte, wies der Brauersche Fall im Zentrum der Efflorescenz Parakeratose, der periphere Saum Hyperkeratose auf[1]). Bei beiden Autoren war die Keratohylinschicht verbreitert, bei Brauer nach der Mitte zu, wo sie fast ganz geschwunden war, verschmälert. Im Zentrum der Efflorescenz haben sowohl Buschke und Fischer als auch Brauer beobachtet, daß die Keratohylinschicht nicht so scharf wie normal gegen das Stratum corneum abgegrenzt war. In beiden Fällen finden sich an den Schweißdrüsenknäueln keine Veränderungen, in dem Fall Buschke und Fischer sind auch die Schweißdrüsenausführungsgänge gänzlich unverändert, hingegen schreibt Brauer von ihnen (den Pori), daß sie in den basalen Schichten der Hornhaut „von einem stärkeren Wall großer aufgehellter, blasiger und teilweise deutlich vakuolisierter Zellen umgeben" sind. Weder Brauer noch Buschke und Fischer bringen die von ihnen beschriebene Affektion mit den Schweißdrüsen in genetischen Zusammenhang. Beide halten es für möglich, daß es sich bei den genannten Krankheiten um eine kongenitale Bildungsanomalie handelt, die sich erst im späteren Kindesalter entwickelt. Während Brauer in seinem Fall eine zentrale trophoneurotische psychogene Einwirkung als ätiologisches Moment energisch ablehnt, messen ihr Buschke und Fischer in ihren Fällen eine mögliche Bedeutung bei; fanden sie doch in ihren Fällen nervöse und psychische Anomalien bei ihren Patienten, sowie eine teilweise strichförmige Anordnung der Efflorescenzen an Händen und Füßen.

Der von uns im folgenden kurz beschriebene Fall stellt gewissermaßen eine Kombination der Fälle von Brauer, Buschke und Fischer dar, insofern, als nämlich unsere Fälle denen von Brauer abgebildeten außerordentlich ähneln und mit ihnen das familiäre Auftreten gemeinsam haben; dem Fall von Buschke und Fischer hingegen ähnelt der von uns erhobene histologische Befund außerordentlich, und auch wir haben, wie Buschke und Fischer bei 2 unserer Fälle eine gewisse nervöse Belastung konstatiert.

Fall 1. (Abb. 1). Der jetzt 54 Jahre alte Pat. G., seines Zeichens Statthalter, suchte im September 1920 die Univ.-Hautpoliklinik wegen Furunkulose auf. Als Nebenbefund zeigten sich die unten beschriebenen, ungewöhnlichen Verhornungen an den Handflächen, der Volarseite der Finger, sowie an den Fußsohlen und Plantarseiten der Zehen. Diese Verhornungen, die ihm keinerlei Beschwerden machen, seien etwa in seinem 30. Lebensjahre aufgetreten und dann sehr bald so stark gewachsen, daß er von den Hornmassen alle 8 Tage mit einem Taschenmesser abschneiden mußte. Bei der Arbeit — er war damals noch Landmann — störten sie ihn wenig, und er führt ihre Entstehung auch nicht auf grobe Arbeit zurück, vielmehr meinte er, diese Krankheit liege in seiner Familie. Sein Vater, der sonst sehr gesund gewesen und 84 Jahre alt geworden ist, habe auch solche Verhornungen an Händen und Füßen gehabt, und drei seiner Töchter litten auch etwa seit dem 20. Lebensjahre daran, wenngleich die Verhornungen bei ihnen noch nicht so hochgradig seien, wie bei ihm. Seit 18 Jahren arbeite er — er ist inzwischen Statthalter geworden — nicht mehr körperlich, dennoch wachsen die Hornmassen ebenso schnell nach, wie zur Zeit, als er noch schwere Arbeit mit den Händen verrichtete.

[1]) Nach Brauers Auffassung sind die zentralen, parakeratotischen Stellen stets als die primären, die hyperkeratotischen als sekundäre Bildung aufzufassen.



Seit der Schulzeit habe er an etwa alle 4 Wochen wiederkehrenden sehr heftigen Kopfschmerzen gelitten, die sich von der Stirne nach dem Hinterkopf zogen und ihn an diesen Tagen nur wenig arbeiten ließen. Meist gegen 4 Uhr nachmittags habe er sich dann mehrmals übergeben müssen und sich danach ins Bett gelegt, wo er sich bald besser fühlte. Anderen Tages sei es ihm stets wieder gut gegangen. Diese periodisch auftretenden



Abb. 1.

Kopfschmerzen seien bis zu seinem 45. Lebensjahre aufgetreten. Seitdem jedoch viel seltener und weniger heftig. Auch das Erbrechen sei nur noch selten. Er könne seinen Dienst als Statthalter gut versehen, habe auch in der Schule gut gelernt und sei stets sehr kräftig und nicht „nervös" gewesen. Auch seine Eltern und Kinder, außer einer Tochter, die auch an Kopfschmerzen gelitten gabe, haben „keine schlechten Nerven" gehabt. Seine Frau habe keine Aborte gehabt, wohl aber 4 lebende Kinder geboren. Weder er noch

seine Kinder haben an übermäßiger Schweißsekretion an Händen und Füßen gelitten. — Arsen habe er niemals genommen.

Status praesens.

Über mittelgroßer, sehr kräftig gebauter, muskulöser Mann von blühendem Aussehen. Sichtbare Schleimhäute und Körperhaut ohne Exanthem oder Pigmentanomalien. Nervensystem und psychisches Verhalten normal. — WaR. negativ.

An beiden Händen, die keine übermäßige Schweißsekretion, noch eine Nagelanomalie zeigen, finden sich folgende Veränderungen (Abb. 1).

Beide Hohlhandflächen sowie die volaren, ulnaren und radialen Flächen sämtlicher Finger weisen mehrere hundert Efflorescenzen auf, die sich auf sonst normal gefärbter und intakter Haut erheben. Sie sind unregelmäßig über die genannten Stellen verteilt, wenn sich auch an einzelnen Orten, wie am Daumenballen und an der radialen Seite des Zeigefingers eine besonders starke Ansammlung feststellen läßt. Das Kolorit der Efflorescenzen geht vom Wachsweißen bis ins Horngelbe, wobei die Farbenintensität mit der Größe der Efflorescenz zunimmt, somit die kleinsten wachsweiß, die größten horngelb sind. Die kleinsten stellen eine wachsfarbene, stecknadelspitzengroße Erhabenheit dar. Die nächst größeren sind etwas größer, z. T. länglich, z. T. rund und stellen blaßgelbe Dellen dar; von Stecknadelkopfgröße an nehmen die Dellen eine deutlich gelbliche Farbe an; mit weiterer Größenzunahme wächst auch die Intensität der Farbe und der Dickendurchmesser, sowie die Höhe und Härte des Randes, der sich an den größten, länglich-oval und elliptisch gestalteten, hart wie Horn anfühlt. Nur relativ wenige Efflorescenzen stehen einzeln, die meisten dagegen in Gruppen und bilden dort, zumal wo größere in dichten Haufen stehen, plateauartige, gelbe Erhebungen, in denen die den einzelnen Efflorescenzen entsprechenden Dellen deutlich zu erkennen sind. Die Tiefe der Dellen wechselt ebenfalls mit der Größe der Efflorescenzen. Die Hautfelderung ist im Anfang deutlich zu erkennen und die Hautfurchen zumeist frei von den Verhornungen. Die Efflorescenzen sind weder an sich, noch auf Druck schmerzhaft. Die Sensibilität an Händen ist für Wärme, Kälte, stumpf und spitz erhalten, nur die Berührungsempfindlichkeit der Efflorescenzen etwas herabgesetzt. Sehr ähnlich ist der Befund an den Füßen, nur mit dem Unterschiede, daß die Verhornungen bei weitem nicht so zahlreich und auch nicht so hochgradig sind, wie an den Händen.

Fall 2. Von Frau B., Tochter des G., sei nur kurz aus der Anamnese erwähnt, daß sie seit Anfang der 20er Jahre an Händen und Füßen an ähnlichen Verhornungen wie ihr Vater leide, die auch stark wachsen und die sie alle 8—14 Tage abtragen müsse. Seit dem 13. Lebensjahre habe sie oft Kopfschmerzen gehabt, die meist alle 4 Wochen eintraten, aber nicht mit den Menses zusammenfielen.



Seit ca. 10 Jahren habe sie ein nervöses Magenleiden. Da der Befund bei der Tochter sich nur durch die geringere Intensität von der des Vaters unterscheidet, jedoch an Aussehen jenem gleicht, unterbleibt mit Rücksicht auf Raummangel die nähere Beschreibung.

Fall 3. Die 19jährige Schwester der Patientin Frau B. (Fall 2) leidet seit etwa $^1/_2$ Jahr an der gleichen Verhornungsanomalie; Zahl und Größe der Efflorescenzen ist jedoch wesentlich geringer.

Histologischer Befund (Abb. 2).

Aus äußeren Gründen konnte nur eine kleine und flache Excision einer Efflorescenz an der ulnaren Seite des Ringfingers gemacht werden.

Die Hornschicht ist verbreitert, jedoch in ihrer Struktur nicht verändert und weist völlig normal aussehende Schweißdrüsenausführungsgänge in normaler Zahl auf. Nirgends, auch nicht in der Mitte der Efflorescenzen, findet sich Parakeratose.

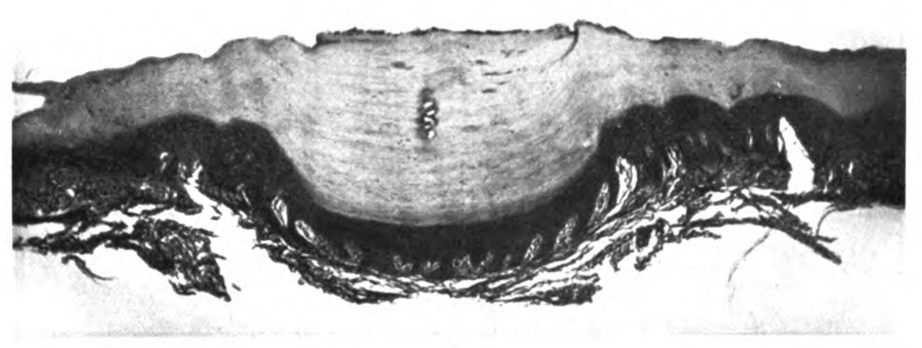


Abb. 2.

Die Epithelzapfen sind verlängert und stellenweise etwas verbreitert. Sie sind in der Mitte der Efflorescenz senkrecht gestellt, an der Peripherie aber so gebogen, daß sie die Efflorescenzen „krebsscherenartig“ umfassen. (Brauer.)

Das Stratum granulosum ist verbreitert und in der Mitte der Efflorescenz nicht so scharf wie normal gegen das Stratum corneum abgegrenzt. An den Schweißdrüsenpori — sie sind in normaler Anzahl im Präparat vorhanden —, von denen sich auch einer in der Mitte der Efflorescenz befindet, sind keine pathologischen Veränderungen zu sehen. Die obere Cutis ist frei von entzündlichen Infiltraten. Elastische Fasern, unverändert; Schweißdrüsenschläuche o. B., wobei zu bemerken ist, daß in der Mitte der Efflorescenz leider nur die oberste Schicht der Cutis vorhanden ist.

Der histologische Befund entspricht also dem im Jahre 1910 von Buschke und Fischer erhobenen fast völlig, jedoch ist in unserem Falle in der Mitte der Efflorescenz ein unveränderter Schweißdrüsenausführungsgang zu sehen. Ebenso wie bei Buschke und Fischer weist auch bei uns die verbreiterte Keratohylinschicht eine Unregelmäßigkeit in der Mitte der Efflorescenz auf, die sich in der unscharfen Begrenzung gegen das Stratum corneum manifestiert. In unserem Falle fehlt aber die von Buschke und Fischer beschriebene bläuliche Ver-

färbung im Zentrum der Efflorescenz, was wir jedoch nicht als wesentlichen, sondern nur als graduellen Unterschied auffassen. In dem von uns beschriebenen Falle sind auch die zentralen Teile der Efflorescenzen offenbar so stark verhornt, daß die Papillargefäße nicht durchschimmern können.

Mit dem von Brauer erhobenen histologischen Befund stimmt unser Fall darin überein, daß die Cutis keinerlei pathologische Veränderungen zeigt und die Epidermis der Sitz der Krankheit ist. Auch wir sehen Verlängerung der Retezapfen und ihre krebsscherenartige Anordnung in der Mitte der Efflorescenz. Jedoch konnten wir keinerlei Parakeratose, weder im peripheren noch im zentralen Teil der Efflorescenz, feststellen; hingegen hier wie dort Hyperkeratose. Auch Brauer fand in der Mitte der Efflorescenz unscharfe Begrenzung der einzelnen Schichten der Epidermis, während — wie auch bei uns — die Epithelschichten an der Peripherie scharf voneinander getrennt sind.

Im Gegensatz zu uns fand Brauer an den Schweißdrüsenausführungsgängen in den basalen Schichten der Hornschicht „von einem stärkeren Wall umgebene, große aufgehellte und blasige und zum Teil vakuolisierte Zellen".

In unseren Fällen waren in 1. Generation der Vater, in 2. ein Sohn und in 3. zwei Töchter von der gleichen Krankheit befallen.

Wir können also an unseren wenigen Fällen nicht mit Brauer feststellen, daß die Töchter der 1. und 2. Generation gesetzmäßig von der Krankheit verschont bleiben.

Nachtrag bei der Korrektur: Inzwischen sah ich noch einen Fall von hereditärer Keratodermie mit noch stärkeren Verhornungen an Handflächen und Fußsohlen, als oben beschrieben. Nach Angabe des 68 jährigen Patienten haben auch sein Vater und seine Großmutter die gleiche Krankheit gehabt.

Zusammenfassung.

Wir haben es also mit einer in drei Generationen auftretenden Verhornungsanomalie an Handflächen und Fußsohlen zu tun, die zum Teil gänzlich gesunde, zum Teil jedoch nervöse Individuen etwa vom 20. Jahre ab befallen hat, und nach anfänglich schnellem Wachstum stationär geblieben ist, so daß — freilich bei regelmäßiger Abtragung überstehender Hornmassen — die Arbeitsfähigkeit nicht gelitten hat. Bei keinem der Fälle wurde Hyperhydrosis festgestellt. Der Krankheitsprozeß weist auch histologisch auf keinen Zusammenhang mit den Schweißdrüsenausführungsgängen hin. Nirgends zeigten sich Nagelveränderungen noch Sensibilitätsstörungen. Arsengebrauch konnte anamnestisch ausgeschlossen werden.



Histologisch handelt es sich um Hyperkeratose, die sich in der Mitte der Efflorescenz am stärksten zeigt; ebendort findet sich eine unregelmäßige Abgrenzung des Stratum granulosum gegen die Hornschicht und verlängerte, „krebsscherenartig“ die Efflorescenz umfassende Retezapfen. Entzündliche Erscheinungen, sowohl im Epithel wie im oberen Teil der Cutis fehlten gänzlich, die Schweißdrüsenknäuel sind unverändert. Ein unveränderter Schweißdrüsenausführungsgang zieht durch die Mitte der Efflorescenz.

Differentialdiagnose.

Für unsere Fälle können folgende Krankheiten zur Differentialdiagnose herangezogen werden: Lichen ruber, Lues, Psorospermosis, Porokeratosis (Mibelli), Keratoma plantare et palmare hereditarium, sowie zahlreiche Keratodermien, Besniersche Krankheit, zumal in der Form der kératodermie érythémateuse symétrique des extrémités, forme ponctuée, Kératose lokalisée a l'ostium sydorifère.

Gegen Lichen ruber spricht das Fehlen des Juckens und des erythematösen Hofes, sowie des entzündlichen Infiltrates im Papillarkörper, gegen Lues, abgesehen vom negativen Wassermann, und der Anamnese histologisch das Fehlen des entzündlichen Infiltrates im Papillarkörper. — Auch die Psorospermosis kommt für unseren Fall nicht in Frage; dort finden sich ja degenerative Zellveränderungen im Epithel (Sporospermien?), sowie Nagelveränderungen. — Auch in das Krankheitsbild der Porokeratose, wo es sich um Bildung hyperkeratotischer (parakeratotischer), konischer und scheibenförmiger Erhebungen handelt, die histogenetisch einen engen Zusammenhang mit den Schweißdrüsen haben, kann unser Fall nicht eingereiht, zumal auch nicht mit der ausgebildeten Form verwechselt werden, die hauptsächlich an den Dorsalflächen der Hände und Füße und am Stamm lokalisiert ist, sowie auch die Mundschleimhaut befällt. Dann aber spricht der histologische Befund gegen den bei Porokeratose von Mibelli, Unna, Joseph usw. beschriebenen. Dort wird außer der Zunahme des Rete Malpighii, der Hyperkeratose und der Verbreiterung der Interpapillarzapfen ein Zelleninfiltrat in den Papillen erwähnt, das sich an die erweiterten Capillaren anschließt und aus mononucleären Leukocyten und Spindelzellen, sowie spärlichen Mastzellen besteht. Schließlich zeigt sich bei der Porokeratose eine Hyperplasie der Schweißdrüsen. — Mit dem von Unna beschriebenen „Keratoma hereditarium palmare et plantare“ hat unsere Krankheit die Heredität und den Sitz gemeinsam, dagegen entsteht diese Krankheit meistens im früheren Kindesalter (die von uns beschriebenen Fälle von Keratodermie entstanden erst im 20. Lebensjahre), schließlich sprechen die vielen circumscripten verhornten Efflorescenzen in sonst intakter Umgebung gegen die diffus hyperkeratotischen beim Kera-



toma Unna, die überdies regelmäßig von einem erythematösen Saum umgeben sind. Am meisten stimmen unsere Fälle, abgesehen von der Besnierschen Krankheit und der Arsenkeratose, die durch die Anamnese ausgeschlossen werden konnten, mit den von Brauer und Buschke und Fischer beschriebenen Keratodermien überein.

Diese weitgehende Ähnlichkeit seiner Fälle mit denen von Buschke und Fischer und Besnier beschriebenen erwähnt auch Brauer, glaubt aber auf Grund seiner makroskopischen und mikroskopischen Befunde, daß es sich um eine besondere, in ganz typischer Art auftretende, familiär vorkommende Keratodermie handelt, für die er den Namen „Keratoma dissipatum hereditarium" vorgeschlagen hat. Für eines der Charakteristica hält er die von ihm beschriebene Parakeratose im Zentrum der Efflorescenz.

Daß es sich um einen besonderen Typ der Keratodermie handelt, der familiär mehr oder minder stark ausgebildet wiederkehrt, können wir ihm durch unsere Fälle (Abb. 1) bestätigen, und Brauer selbst sowie sein damaliger Chef Professor Klingmüller, dem ich Bilder und Moulagen von unseren Fällen kürzlich zeigte, haben in unseren Fällen Analoga zu dem 1913 von Brauer beschriebenen Keratoma dissipatum festgestellt. Die Übereinstimmung seiner (Brauers) mit unseren Fällen konnte ich durch die mir von Herrn Professor Klingmüller freundlichst übersandten histologischen Präparate noch mehr konstatieren, als es die Abbildungen im Archiv und die Beschreibung ermöglichten. Glaubten wir doch, bei der Durchsicht der Schnitte es mit einem gleichen, nur stärker entwickelten Falle zu tun zu haben. Und da wir absichtlich eine offenbar im Anfangsstadium befindliche Efflorescenz herausgeschnitten haben, so glaubten wir in den Brauerschen Präparaten nur einen höheren Grad der Verhornung zu erkennen.

Auch nach gründlichster Durchsicht der Brauerschen Bilder sowie der histologischen Präparate kann ich aber seiner damaligen Ansicht (1913) nicht beipflichten, daß es sich im Zentrum der Efflorescenz um eine Parakeratose handelt, vielmehr halte ich die sowohl in der Abbildung ersichtlichen, als im Präparat befindlichen punktförmigen Gebilde in der Hornschicht für Farbniederschläge, also nicht für Kerne; (wie ich von Herrn Professor Klingmüller erfahre, ist auch Brauer jetzt der gleichen Meinung wie ich). Dadurch wird die Übereinstimmung unserer Fälle mit dem Brauerschen Fall noch größer; unterscheiden sich seine Präparate doch nur durch den höheren Grad der Verhornung und dadurch, daß die Schweißdrüsenausführungsgänge in den Retezapfen von wenigen Lagen „in den basalen Schichten des Stratum corneum aber von einem stärkeren Wall großer aufgehellter blasiger und teilweise deutlich vakuolisierter Zellen umgeben sind".

Mithin glaube ich mich berechtigt anzunehmen, daß die stärker verhornten Efflorescenzen, wie wir sie auch vielfach fanden, jedoch aus äußeren Gründen nicht herausschnitten, auch histologisch mit der von Brauer excidierten völlig übereingestimmt hätten. Demnach könnten wir auch unsere Fälle als „Keratoma dissipatum hereditarium" bezeichnen, wenn wir überhaupt die Buschkesche und Fischersche Keratodermia maculosa, die sich fast nur durch das Fehlen der Heredität und die livide Färbung im Zentrum von Brauer und unseren Fällen unterscheidet, vom Keratoma dissipatum abgrenzen wollen. Ob das zweckmäßig oder notwendig ist, und ob man nicht vielleicht die Buschkesche und Fischersche Keratodermie, das Keratoma dissipatum und die Besniersche Krankheit in eine größere Krankheitsgruppe einzuordnen wäre, soll hier nicht erörtert werden.

Die Ätiologie dieser Krankheit wird leider auch durch unsere histologischen Befunde nicht geklärt und weist nur darauf hin, daß die Schweißdrüsen in keiner genetischen Beziehung zu ihr stehen. Vielleicht ließe es sich aber mit Buschke und Fischer annehmen, mit deren Falle ja unsere Fälle bezüglich der nervösen Belastung übereinstimmen, daß es sich um eine „angeborene zentrale trophoneurotische Grundlage" handeln könne.



(Dispensario celtico governativo di Catania [Leiter: Professor Gravagna].)

Die Elefantiasis der Schamlippen.

Klinische Beobachtung und pathologisch-anatomische Bemerkungen.

Von

Professor **Gravagna.**

(Eingegangen am 9. November 1921.)

Die Elefantiasis der Vulva kommt heute etwas häufiger zur Beobachtung als in früheren Jahren, und sie ist daher gegenwärtig auch besser gekannt, sowohl in klinischer wie in bakteriologischer und pathologisch-anatomischer Hinsicht. Man ist sich aber auch heute noch nicht darüber klar, ob sie von einem einzigen, scharf umschriebenen ätiologischen Moment abhängt, da ganz verschiedenartige und komplizierte Ursachen ihre Pathogenese beeinflussen. So wird sie ursächlich zurückgeführt: auf einen spezifischen Bacillus (Winckel); auf den Gonokokkus Neisser (Jarner); auf die Schwangerschaft (Valdaqui); auf die Filariaerkrankung (Wuchezerez, Lancis, Manson); auf Traumen (Valdaqui); auf Syphilis (Winckel, Veh, Castelnuovo); auf den Streptokokkus Fehleisen (Richardine, Strovino); auf Anämie und geschlechtliche Betätigung (Mayer).

Wie dem auch sei, es scheint, daß die verbreitetste und gesichertste Ursache dieser Veränderungen an den weiblichen Geschlechtsteilen die Syphilis darstellt. Die Mehrzahl der bisher bekannt gewordenen Fälle wurden bei syphilitischen Frauen beobachtet. Syphilitisch waren die Patienten von Mazniotti, Jarner, Lancis, Winckel, Veh und Castelnuovo; syphilitisch waren auch zwei von mir beobachtete, operierte und unveröffentlicht gebliebene Frauen, syphilitisch ist auch die Patientin, die den Gegenstand dieser Veröffentlichung bildet. Wahrscheinlich ist die oben erwähnte Zunahme dieser Fälle zurückzuführen auf die größere Verbreitung der Syphilis. Das Vorhandensein der Spirochäten, welche sich, wie wir sehen werden, in den Schnitten des excidierten Gewebes nachweisen lassen, ist ein heute nicht mehr diskutabler Beweis für die Rolle, welche die syphilitische Infektion bei diesen eigenartigen elefantiastischen Veränderungen der Schamlippen spielt, wobei vielleicht auch sekundäre entzündungserregende Ursachen unterstützend mitwirken.

Mir schien es geboten, die folgende Beobachtung mitzuteilen, weil bei ihr der Einfluß der Syphilis hinreichend gesichert erscheint.

Die Krankengeschichte ist folgende:

O. Anna, 28 Jahre alt, Kontrollmädchen, aus Palermo gebürtig. Die Kindheit verlief ohne Besonderheiten. Erste Regel mit 14 Jahren; die weiteren monatlichen Blutungen waren nach Zusammensetzung, Menge und Dauer normal. Sie wurde mit 15 Jahren defloriert und gebar einen gesunden Knaben; Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett verliefen normal. Sie trat unter Kontrolle und ich hatte die Gelegenheit, sie vor mehreren Jahren (1913) wegen Ulcera mollia des Vulvaeingangs zu beobachten und zu behandeln; sie infizierte sich zweimal; die Infektionen waren durch einen Monat voneinander getrennt. Im März 1914 erkrankte sie an Syphilis und suchte mich auf. Der Befund war damals folgender: Primäraffekt der linken Schamlippe, hartes Ödem der rechten großen Schamlippe, Roseola am Stamm, polyartikuläre Schmerzen; spezifische Polyadenitis. Sie machte eine etwa dreimonatige Quecksilberkur durch, nach der alle Krankheitserscheinungen verschwunden waren. Ich sah sie im Juni desselben Jahres wegen nässender Papeln an Vulva und Anus und phagedänischer Ulceration des Vestibulums wieder. Sie wurde durch 40tägige Jod-Quecksilberbehandlung geheilt und erschien im Februar 1915 wieder wegen nässender Papeln an der Vulva und leichten Ödems der kleinen Schamlippen. Nach einer örtlichen und allgemeinen Behandlung von einem Monat waren die papulösen Erscheinungen geschwunden, während das Ödem der Schamlippen nur wenig zurückgegangen war. Schließlich kam sie im September 1916 wieder in meine Behandlung wegen eines chronischen harten Ödems der kleinen Schamlippen, welches trotz intensiver Behandlung nicht zurückging. Sie blieb 3 Monate in demselben Zustande, in dem sie zu mir gekommen war; dann verlor ich sie aus der Beobachtung.

Ich sah sie erst am 15. VI. 1921 wieder, also nach 6 Jahren. Sie erzählte mir, daß sie während dieser langen Zeit wegen einer chronischen Ulceration des rechtsseitigen Vulvaeingangs fern von Catania sich aufgehalten hätte; die Vergrößerung der Schamlippen, welche 1915 begonnen hätte, hätte immer mehr zugenommen und schließlich den Geschlechtsverkehr vollkommen verhindert, und zwar trotz wiederholter intravenöser Arsenobenzolbehandlung. Ihr Zustand war folgender: Ernährungszustand gut; gut entwickelter Knochenbau, Haut und Schleimhäute ohne Besonderheiten. Der Zustand der Genitalien war folgender: Schamhaare kurz und spärlich; leichte Schwellung der rechten Seite der Schamgegend, geringere der linken Seite. Die großen Labien an ihren oberen Enden ein wenig vergrößert, hart, indolent, mit regelmäßiger unveränderter Oberfläche. Die kleinen Labien haben ihre normale Konfiguration verloren; sie sind enorm vergrößert und bilden mit der Klitoris einen harten, elastischen, indolenten Tumor; die Oberfläche desselben ist besetzt mit durchschnittlich kirschgroßen Knoten, die durch Furchen von 1 bis 9 mm Tiefe voneinander getrennt sind, auf diese Weise hat die Oberfläche der kleinen Schamlippen das Aussehen einer Weintraube angenommen. Die Klitoris, ebenfalls indolent, stark vergrößert, hart, elastisch, mit regelmäßiger und unverletzter Oberfläche, ist in den Tumor der kleinen Schamlippen mit hineingezogen. Wenn man den sich vorwölbenden aus der Klitoris und den kleinen Schamlippen gebildeten Tumor in die Höhe hebt, so bemerkt man in der Umgebung des Meatus urinarius eine lebhafte Rötung der Schleimhaut, die der Verhinderung des freien Abflusses des Urins ihre Entstehung verdankt. Am Ausgange der Vulva, an der rechten inneren Seite besteht eine ausgedehnte gummöse torpide gräuliche Ulceration mit erhabenen indolenten Rändern, deren Grund eitrige Flüssigkeit bedeckt. Vagina, Cervicalschleimhaut ohne Besonderheiten; Urethra gesund. Leisten-, Achsel-, Ellenbeugendrüsen klein, platt, glatt, indolent. Urin normal. Subjektiv hat die Pat. seit 2 Jahren, in denen sich die elefantiastische Masse beträchtlich vergrößert hat, das Gewicht des Tumors, seinen Zug und die Erschwerung des Wasserlassens störend empfunden.



Nachdem sich das Allgemeinbefinden der Kranken gebessert hatte und die gummöse Ulceration der Vulva zur Heilung gebracht war, wurde die elefantiastische Masse abgetragen. Nach wiederholter Waschung des Operationsfeldes mit Sublimat wurden von dem einen zum anderen Ende des Tumors Nahtpunkte festgelegt, um die Basis zu sichern. Um die Sicherungspunkte herum wurde die Exstirpation vorgenommen; die Ränder der Wunde wurden an den festgelegten Punkten mit Nähten vereinigt; keine Blutung; Heilung per primam. Die Pat. wurde in gutem Allgemeinzustand entlassen; sie ist zufrieden, von den Beschwerden befreit zu sein, wegen der sie unsere Abteilung aufsuchte.

Mikroskopische Untersuchungen: Das eitrige Sekret der Ulceration der Vulva wurde nach Färbung zahlreicher Ausstriche mit verschiedenen Lösungen zur Darstellung des Ducreyschen Streptobacillus, des Gonokokkus Neisser, des Tuberkelbacillus, der Spirochaeta pallida sorgfältigen mikroskopischen Untersuchungen unterworfen. Die mikroskopische Untersuchung war bezüglich des Bacillus Ducrey-Unna, des Gonokokkus, des Tuberkelbacillus negativ. Dagegen finden sich in einigen nach Giemsa gefärbten Präparaten einige wenige Exemplare der Spirochaeta pallida.

Kulturelle Untersuchungen: Wir impften von der erwähnten Ulceration und von den Randpartien des entfernten Gewebes Röhrchen mit Agar und Rinderbouillon, mit Blutagar, mit Gelatineagar und mit Bouillon zur Züchtung des Bacillus Ducrey, des Gonokokkus und des Tuberkelbacillus: Die Resultate waren negativ.

Histologische Untersuchungen: Es wurden Stücke des excidierten Tumors in 2proz. Formalin, Sublimat und absolutem Alkohol fixiert. Härtung in steigendem Alkohol; gefärbt wurde im Stück und in Schnitten in Hämatoxylin, in den verschiedenen Karminen, mit Ehrlichs Triaeid zur Untersuchung der granulierten Zellen; Einschluß in Paraffin.

Die zahlreichen Schnitte ergaben den folgenden pathologisch-anatomischen Befund: Die Veränderungen sind an den verschiedenen Stellen ein und desselben Präparates nicht identisch; aber alle Veränderungen lassen sich auf denselben Typus zurückführen, und die Differenzen erklären sich allein aus dem Stadium, in dem sich der Prozeß gerade befindet und aus seinen Beziehungen zu dem Gewebe, in dem er sich abspielt. Die Epidermis ist verdickt; die Cutis weist eine Infiltration aus verschiedenen Zellarten auf; das subcutane Gewebe erscheint härter und kompakter. Die Epithelschicht weist eine einfache Hypertrophie auf; sie ist nirgends ersetzt durch ein pathologisches Gewebe, auch bemerkt man an ihr nicht die Anfangsstadien irgendeines regressiven Prozesses; ihre Elemente sind vergrößert und geschwellt mit bläschenförmigen Kernen, wie man sie bei den ruhenden Zellformen nicht findet. An der Cutis ist das Stratum papillare normal: das Stratum reticulare hingegen weist eine Infiltration auf aus kleinen mononucleären und polynucleären Elementen, aus spindel-

förmigen Zellen, aus großen bläschenförmigen Zellen, wie aus wahren embryonalen Bindegewebszellen. Diese ganze Schicht wird also gebildet aus einer Anhäufung von Zellen verschiedener Natur, welche in einer geringen Menge von amorpher Grundsubstanz unregelmäßig verteilt sind: Wir haben auf diese Weise den üblichen Befund eines Granulationsgewebes vor uns, in welchem — das gilt auch für meinen Fall — die sehr langgestreckten Blutgefäße leicht verdickte, sonst unveränderte Wandungen aufweisen. In der Umgebung der Gefäße finden sich, unregelmäßig verteilt, mehrere Gruppen von Mastzellen. Dagegen sind die Gefäße des subcutanen Gewebes etwas in ihrem Kaliber verengt und an einigen Punkten völlig verschlossen; überdies ist das Bindegewebe hyperplastisch und hat eine fibröse und harte Struktur angenommen; auch in dieser Zone finden sich spärlich die spindelförmigen Zellelemente und im Gegensatz dazu sehr reichlich die zu Bündeln von einer gewissen Dicke vereinigte fibrilläre Substanz. Es besteht also eine Arteriitis mit hyperplastischen Charakteren, wie man sie häufig in Organen findet, welche der Sitz einer chronischen Entzündung sind. Die Gefäßwände weisen ein Infiltrat von Bindegewebszellen auf; das Endothel ist geschwellt und getrübt; das Lumen demzufolge verengt und mit Blut gefüllt. Es scheint demnach, daß wir es mit der Bildung eines Keimgewebes zu tun haben, welches den durch mechanische Kompression entstandenen Thrombus ersetzt, sich später in ein wahres Bindegewebe umwandelt und schließlich zur Obliteration des Blutgefäßes führt.

Untersuchung des Gewebes auf Spirochäten: Kleinste Stückchen des Tumors der Vulva, speziell aus der Nachbarschaft der gummösen Ulceration herausgeschnitten, wurden für einige Tage in eine alkoholische Silbernitratlösung gebracht und einer reichlichen Wasserspülung unterworfen. Dann kamen die Stückchen für 24 Stunden bei Zimmertemperatur in die Flüssigkeit von van Ermenghem. Es folgte Spülung in destilliertem Wasser und Einschluß in Paraffin. Die mikroskopische Untersuchung erlaubt, in einigen Schnitten die deutlichen Formen der schwarz gefärbten Spirochäten festzustellen.

Die Vergrößerung der kleinen Labien, die von mir im Jahre 1915 festgestellt wurde, und die trotz der spezifischen Behandlung bestehen blieb und nach den Angaben der Patientin schrittweise stärker wurde, wurde unzweifelhaft begünstigt durch die oben erwähnte gummöse Ulceration des Vulvareinganges, welche ebenso wie die chronische Entzündung die Entwicklung der Elefantiasis der Schamlippen mit bewirkt hat. An anderen Entzündungen oder chronischen Hxperämien, wie sie für die Elefantiasis der Schamlippen als ursächliche Momente erwähnt werden, hat unsere Patientin nicht gelitten und leidet auch jetzt nicht daran, mit Ausnahme der syphilitischen Infektion, welche die einzige unzweifelhafte Ursache des Beginnes und der Entwicklung

dieses pathologischen Zustandes der Vulva war. Die Veränderungen an der Vulva, welche wir heute sehen, begannen nach 1914, und zwar auf den kleinen Schamlippen, dort wo der Prädilektionssitz des Primäraffektes und der verschiedenen sekundären Erscheinungen ist, welche vielleicht den Boden für die jetzt bestehenden Veränderungen vorbereiteten. Andere Infektionen, welche vielleicht die Entwicklung des beträchtlichen Volumens des Tumors der Vulva veranlassen oder hätten unterstützen können, hat die Kranke nicht gehabt, und die können also nicht in Betracht kommen. Die Kranke hat nie eine Gonorrhöe gehabt, und, wenn man auch nicht leugnen kann, daß die gonorrhoische Infektion solche Veränderungen verursachen kann, so scheint es doch, als ob diese Veränderungen, im Gegensatze zu dem Verhalten bei der Syphilis, eher an den männlichen Geschlechtsteilen vorkommen und dort elefantiastische Veränderungen verursachen. Während meiner langen Berufslaufbahn habe ich nie Gelegenheit gehabt, auch nur einen einzigen Fall von Elefantiasis des Penis und des Scrotums bei einem Syphilitiker zu sehen. Das einzige Beispiel von Elefantiasis des Penis und des Scrotums, welche ich sah, betraf einen Gonorrhoiker mit Harnröhrenverengerung. Dagegen haben die vielen Tausende von gonorrhoischen Frauen, die ich untersucht und behandelt habe, nie das klassische Bild von Elefantiasis der Vulva gezeigt. Die Gonorrhöe bietet also einen günstigeren Boden für die Entwicklung dieser pathologischen Zustände an den männlichen Geschlechtsorganen als an denen des Weibes, und die Fälle von Elefantiasis des Penis und des Scrotums, wie sie von Weiss und De Amicis mitgeteilt sind, betreffen Gonorrhoiker mit starken Harnröhrenverengerungen.

Nach diesen eingehenden Auseinandersetzungen glauben wir zu der Annahme berechtigt zu sein, daß bei dem von uns beschriebenen Falle die Volumenzunahme der Schamlippen verursacht wurde von der syphilitischen Infektion, da unsere Kranke keine Entzündung irgendwelcher anderen Art aufgewiesen hat. Sicherlich wurden während der sekundären Manifestationen die kleinen Labien prädisponiert für die Elefantiasis, welche in ihrem Verlaufe durch die gummöse Infiltration der Vulva begünstigt wurde und sich schließlich definitiv ausbildete.

Der mikroskopische und histologische Befund, der Nachweis der Spirochaeta pallida in den Präparaten aus dem Material der Ulceration der Vulva und in den Schnitten des excidierten Tumors beweisen, daß die krankmachende Fähigkeit der syphilitischen Infektion auch nach dem langen Verlaufe noch nicht erloschen war. Diese latente lokale Aktivität äußerte sich bei Beginn durch ein einfaches hartes Ödem der kleinen Labien; dieses nahm nach und nach immer mehr zu, um schließlich einen elefantiastischen Zustand an den Schamlippen unserer Patientin zu bilden.



(Aus der Universitätsklinik und -poliklinik für Hautkrankheiten München
[Direktor: Professor Dr. Leo Ritter von Zumbusch].)

Zur Frage der Epidermolysis bullosa hereditaria.

Von
Dr. **Julius K. Mayr** und **R. Katz**, Medizinalpraktikant.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 10. November 1921.)

Zwei Fälle von Epidermolysis bullosa hereditaria, die wir an unserer Klinik beobachten konnten, gaben uns Gelegenheit, zu einigen Fragen in der Genese dieses Leidens Stellung zu nehmen.

Es handelte sich um zwei Geschwister, ein 4jähriges Mädchen und einen 8 Monate alten Knaben. Die Eltern der beiden Kinder sind gesund, zeigen keine irgendwie gearteten Hautveränderungen noch Hemmungsmißbildungen. Sie sind weder blutsverwandt, noch ist ihnen von einem ähnlichen Leiden in der Familie bekannt. Bei beiden Kindern ist das Auftreten von Blasen bereits in den ersten Lebenstagen (Knabe mit 5, Mädchen mit 7 Tagen) in Erscheinung getreten, und zwar zuerst im Gesicht. Erst allmählich wurden die Extremitäten befallen. Die Intensität der Blasenaussaat ist verschieden, ohne an bestimmte äußere Gelegenheiten oder Temperaturschwankungen gebunden zu sein. Dagegen wird von der Mutter betont, daß sich die Blasen mit Vorliebe im Anschluß an Traumen einstellen. Von irgendwelchen subjektiven noch objektiven Beschwerden ist die Entstehung von Blasen nicht begleitet. Die Kinder sind weder mißmutig, noch wurde bei ihnen Fieber beobachtet.

Das Mädchen ist seinem Alter entsprechend entwickelt. Die Gesichtsfarbe ist etwas blaß. Das Kind macht einen sehr aufgeweckten, intelligenten Eindruck. Nach Angabe der Mutter seien vereinzelt auch Blasen im Mund aufgetreten. Von uns wurden jedoch solche nie beobachtet, noch lassen sich Residuen auf der Mundschleimhaut feststellen. Die Zähne sind zum größten Teil ihres Schmelzes beraubt. Unter unserer Beobachtung sind bei dem Kind von Blasen befallen worden: Kopf, Gesicht, Extremitäten, ganz vereinzelt der Nacken und Bauch. Die Blasen entstehen auf nicht geröteter Haut, besitzen zunächst meist klaren, serösen Inhalt, der jedoch häufig innerhalb weniger Tagesstunden eitrig wird. Die Größe ist sehr verschieden und kann bis zu Markstück betragen. Besonders stark waren und sind stets Gesicht, Ohren, Gegend der Knöchel, der Knie, der Finger und Zehen befallen, in der Hauptsache die sogenannten Prädilektionsstellen. Die Haut fühlt sich weich an, ist elastisch und weist an mehreren Stellen zarte, zum Teil depigmentierte Atrophien auf. Diese entsprechen weder an Zahl noch an Ausdehnung der Blasenaussaat. Pigmentationen fehlen. Auch durch unsere ausgedehnten Höhensonnenbestrahlungen konnten solche nicht hervorgerufen werden. Außer intakten Blasen sieht man allenthalben krustöse Auflagerungen, die zum Teil von einem schmalen, rötlichen Hof umgeben sind. Sie sind meist noch von einer Epithelkrause umrandet, die auf eine Entstehung aus Blasen hinweist. An den Stellen, an denen die Krusten bereits abgefallen sind, beobachtet man einen geröteten



Grund. Vereinzelt findet man auch intakte, eingetrocknete Blasen ohne entzündlichen Hof. Die Heilungstendenz dieser verschorften Stellen ist ziemlich gering. Besonders reichliche krustöse Auflagerungen fanden sich zeitweise am Kopfe, die aber ohne Narbenbildung, bzw. Läsion der Kopfhaare abgeheilt sind. Die Fingernägel erscheinen matt, im übrigen aber ohne Defekterscheinungen. Dagegen ist der große Zehennagel des rechten Fußes zu einer unförmigen, kompakten Hornmasse zusammengeschmolzen, auch an einigen anderen Zehennägeln zeigen sich geringe Verdickungen. Handteller und Fußsohlen waren niemals von Blasen befallen. Von irgendeiner Symmetrie in der Blasenbildung kann nicht gesprochen werden, da sich diese auf beide Seiten mehr oder weniger unregelmäßig verteilen. Die Wassermannsche Reaktion ergab ein negatives Resultat. Die bisherige Behandlung, die vor allem symptomatisch durch Salbenverbände u. dgl. vorging, erwies sich als zwecklos. Andere Methoden, die wir noch zur Anwendung brachten, sind noch zu kurz, um zu einem Urteil zu berechtigen. Im Blut fanden sich, abgesehen von 10% Eosinophilen keine Veränderungen. Der Blaseninhalt erwies sich stets, auch im eitrigen Stadium, als steril. Mikroskopisch bot er keine Besonderheiten. Makroskopisch intakte Haut war auch mikroskopisch ohne Veränderungen. Die histologische Untersuchung einer 1 Tag alten Blase ergab vollständige Abhebung der Epidermis von der Unterlage, im übrigen keinen pathologischen Befund.

Artifizielle Blasenerzeugung gelang in keinem Falle, auch nicht mit den ausgesuchtesten Methoden. Durch starkes Reiben wurde die Epidermis nur abgeschilfert. Gefrieren mit Chloräthyl (6 Sekunden) sowie Wärme von 60° (Wasser in einem Reagensglas) erzeugte nach etwa 12 Stunden Blasen. Das Nikolskysche Phänomen war mechanisch nicht auszulösen, dagegen durch Wandern der Blasen angedeutet.

Der Knabe bot im allgemeinen die gleichen Symptome wie seine Schwester. Auch er war an den gleichen Stellen mit Blasen, bzw. Krusten bedeckt. Der Kopf und die Mundschleimhäute waren frei von Blasen, dagegen das Gesicht ebenfalls stark befallen. Worin er sich jedoch absolut von seiner Schwester unterschied, war, daß wir bei ihm nirgends Andeutungen von Narben oder überhaupt Atrophien, weder Pigmentationen noch Depigmentierungen fanden, desgleichen waren sämtliche Nägel glatt, glänzend, ohne irgendwelche Deformitäten, obwohl sich auch hier in deren Umgebung zeitweise Blasen befanden [1]).

Artifizielle Blasenerzeugung gelang in einem Falle bei ihm durch einfaches Reiben nach einigen Stunden: Eine Probeexcision wurde von seiten der Mutter nicht gestattet.

Zusammenfassung: Fall 1. Epidermolysis hereditaria (offenbar recessiver Vererbungstyp) bei einem 4jährigen Mädchen. Keine Blutsverwandtschaft der Eltern. Diese sind sowie die Ascendenz frei von dem Leiden. Mäßig stark ausgebildete, aber deutliche Dystrophie. Nagelveränderungen. Keine Symmetrie der Blasenbildung. Keine Intensitätsschwankungen im Sommer oder Winter. Keine artifizielle Blasenerzeugung.

Fall 2. Epidermolysis hereditaria bei dem 8 Monate alten Bruder des Mädchens. Nirgends Anhaltspunkte für Atrophien. Keine Nagelveränderungen. Keine Symmetrie der Erscheinungen. Artifizielle Blasenerzeugung.

Wir finden demnach in einer Familie beide Formen der Epidermo-

[1]) Wir erfahren nachträglich, daß vor einigen Monaten an einem Nagel Dystrophien bestanden haben. Diese haben sich demnach wieder vollständig zurückgebildet, ohne irgendwelche Veränderungen zu hinterlassen.



lysis hereditaria. Abgesehen von den dystrophischen Erscheinungen waren beide Fälle in der Ausdehnung, dem Aussehen, dem Sitz der Blasen identisch. Auch der Vererbungsmodus war selbstverständlich der gleiche.

Bevor wir uns der Frage zuwenden, ob die beiden Formen, einfache und dystrophische, einer Krankheit zugehören oder als wesensfremd zwei verschiedene Erkrankungen dokumentieren, wollen wir noch zum Problem der künstlichen Blasenerzeugung Stellung nehmen. Wir wollen durch unsere Technik der Blasenerzeugung versuchen, den Verhältnissen Rechnung zu tragen, die voraussichtlich in Wirklichkeit zur Auslösung von Blasen beitragen. Bei unserem einen Falle war es durch keine Art von Streichen oder Reiben möglich, solche hervorzurufen. Dagegen kam es durch heftigen Druck zu einer momentanen Abschilferung der Oberhaut. Bei dem Knaben wurde durch einfaches Streichen, das 1 Minute durchgeführt wurde, bewirkt, daß an der Stelle der Einwirkung am nächsten Tage eine Blase aufgetreten war. Auch hier gelang eine weitere artifizielle Blasenerzeugung nicht mehr. Eine besondere Technik beim Auslösen von Blasen anzuwenden, halten wir deshalb für überflüssig, da diese in keiner Weise der Wirklichkeit entsprechen würde. Wenn, wie wir bei unseren beiden Kindern beobachten konnten, besonders das Gesicht stark in Mitleidenschaft gezogen war, so wird der Grund zu dieser Erscheinung doch kaum darin zu suchen sein, daß hier ein stärkerer oder besonders gearteter Druck zur Einwirkung kam. (Das Kind wurde außerdem beobachtet, ob es etwa die Gewohnheit hätte, im Gesicht zu reiben, ohne daß eine derartige Unsitte sich hätte feststellen lassen.) Das Gesicht ist doch wohl ein Körperteil, der von jedem besonders geschont wird und auch unschwer geschont werden kann und vor einem überflüssigen Druck oder Stoß tunlichst behütet wird. Man hat nun, um die mechanische Entstehung der Blasen als gesichert anzusehen, — denn es wurde von verschiedenen Autoren auf die Unmöglichkeit, stets Blasen zu erzeugen, hingewiesen — deren Lokalisation betont. Diese Lokalisation war auch bei unseren Patienten vorhanden. Wie kommt es aber, daß einerseits sichtlich Blasen auf mechanischer Grundlage entstehen können und andererseits artifizielle Insulte, ausgeführt, um Blasen zu erzeugen, wirkungslos bleiben? Wie die Blasen überhaupt zustande kommen, ist immer noch unklar. Die anatomische Untersuchung der bekannten Fälle hat uns kein eindeutiges Resultat gegeben, und auch die Befunde, die uns die leichte Ablösbarkeit der Epidermis von ihrer Unterlage erklärlicher machen würden, wie Verminderung oder Schwund des elastischen Gewebes, konnten nur vereinzelt erhoben werden. Wir werden uns daher der Ansicht derjenigen Autoren anzuschließen haben, die den Ursprung der Erkrankung nicht in der Haut selbst, sondern in einer abnormen Reaktion der Hautgefäße suchen, etwa im Sinne einer Angioneurose.



So hat Stühmer auf eine gewisse Ähnlichkeit mit anderen Krankheitszuständen hingewiesen, wie Herpes zoster, Dermatitis herpetiformis, Blasenbildung bei der Syringomyelie, die als Folgeerscheinungen eines abnormen Reizzustandes der für die Regulation der Vasomotoren einschlägigen Nervenzentren anzusehen sind. Wir finden außerdem bei der Epidermolysis nicht selten anderweitige Störungen, die auf eine Labilität des Vasomotorentonus hinweisen. So berichtet Stühmer über 2 Fälle mit schweren Störungen der Schilddrüsen- und Nebennierenfunktion, Linser fand Abblassen und vollständiges Weißwerden der Finger auf geringe Wärmereize hin, blaurote Verfärbung bei Abkühlung, echte Raynaudsche Krankheit, Gangrän eines Fingers nach geringfügigem Trauma. Wir finden in der Literatur dreimal als Begleiterscheinung Hyperidrosis angegeben. Blumer sah ausgesprochenen Dermographismus, Morley erwähnt von einem Fall, bei dem die Haut auch bei warmem Wetter cyanotisch und kalt war. Die These von der abnormen Reaktion der Hautgefäße macht uns auch die Erscheinung von der Unmöglichkeit, in manchen Fällen künstlich Blasen hervorzurufen, einigermaßen erklärlich. Es wäre demnach eine künstliche Blasenerzeugung nur dann zu erwarten, wenn der äußere Insult in einem Augenblick eingreift, in dem ein abnormer Reizzustand der Hautgefäße besteht. Die Frage, ob dieser Reizzustand zentral bedingt oder ob er direkt in den Capillaren ruht, kann zunächst nicht entschieden werden. Die Untersuchungen von Hagen haben nämlich gezeigt, daß den Capillaren die Fähigkeit innewohnt, unabhängig vom Arterienvenensystem ihr Lumen zu verändern. Sie können sich auf mechanische, thermische, chemische Reize erweitern, dagegen sind elektrische Reize ohne direkten Einfluß. Nach Hagen bilden Capillaren und umgebendes Gewebe eine funktionelle Einheit mit gemeinsamer Regulation. Der Zustand der Haut, der Vorbedingung für das Zustandekommen von Blasen ist, kann demnach direkt in den Capillaren liegen, ohne durch nervöse Einflüsse bedingt zu sein. Wir würden eine künstliche Blasenerzeugung nur dann zu erwarten haben, wenn das mechanische Moment in dem Augenblicke eingreift, in dem dieser abnorme Zustand besteht. Ein derartiger Zustand wird Schwankungen unterworfen sein. Zu dem Zustandekommen einer klinisch in Erscheinung tretenden Epidermolysis bullosa werden wir daher folgende Faktoren benötigen: Die Anlage zu einer temporären „Blasenbereitschaft" der Haut, die durch einen besonderen Reizzustand der Capillaren oder der Gefäßnerven oder durch beides hervorgerufen wird (= ein erbliches Moment), und ein mechanischer, von außen wirkender Insult, der in dem Augenblick und an der Stelle eintrifft, an denen der nötige Reizzustand besteht. Wir befinden uns hier im Gegensatz zu Stühmer, der den krankhaften Reizzustand für eine gleichbleibende Größe hält. Da jedoch organische Läsionen



weder nachgewiesen noch wahrscheinlich sind, dürfen wir wohl annehmen, daß dieser Reizzustand seinerseits wie der durch andere Einflüsse, wie z. B. innere Sekretion, Sympathicus, verändert wird, und nicht als unveränderliche Größe bestehen bleibt. Da nun leichte Insulte wohl ständig auf den Körper treffen, wird es auch stets zur Blasenbildung kommen müssen, wenn die übrigen Vorbedingungen bei einem Menschen gegeben sind. Unser artifizielles, gewolltes Eintreffen, das im Vergleich zur Wirklichkeit doch nur einen Bruchteil einnimmt, kann daher unter Umständen zu einem Zeitpunkt einwirken, der ungeeignet ist. Je weniger Blasen zu beobachten sind, desto seltener wird sich voraussichtlich die Haut in diesem Zustand der „Blasenbereitschaft" befinden. So konnten wir bei einem unserer Fälle einmal eine Blase erzeugen, während dies später nicht mehr gelang. Das Versagen eines Reibens in bezug auf das Auftreten einer Blase dürfte demnach nicht in einer quantitativ zu geringen oder qualitativ andersgearteten Mechanik zu suchen sein. Ebensowenig auch darin, wie Siemens eventuell für möglich hält, daß eine allgemeine Neigung zu traumatischer Blasenbildung in manchen Epidermolysisfällen nur in frühester Jugend bestehe, während später nur mehr an den bereits als Folge des Leidens atrophisch gewordenen Hautstellen die krankhafte Disposition vorhanden bleibt. (Siemens konnte nämlich in einem Falle an atrophischen Stellen sehr leicht Blasen provozieren, während dies an normalen Stellen nicht gelang, eine Erscheinung, die bisher noch nicht beobachtet war.)

Wie oben bereits erwähnt, besteht ein gewisses Mißverhältnis zwischen der Zahl der Blasen und der der atrophischen Stellen. Wir wissen überhaupt nicht, warum es in einem Teil der Fälle zur Dystrophie kommt, in dem anderen nicht. Da der Sitz der Blasenbildung unter der Epidermis bzw. in derselben, — beide Möglichkeiten wurden bekanntlich gefunden — noch nicht für die Entstehung einer Atrophie eine Erklärung angibt, so hat man Blasenbildung und Atrophie als zwei nebeneinander bestehende Symptome einer Krankheit angesehen; ein Teil der Autoren hat die Formen, die beide Symptome aufwiesen, von der einfachen Epidermolysis bullosa getrennt und als Krankheit für sich bezeichnet. Zum Beweise, daß es sich tatsächlich um zwei Krankheiten handelt, hat Siemens aus der Literatur zwei Tabellen zusammengestellt, aus denen die Übereinstimmung von Epidermolysis bullosa simplex und intraepidermoidaler Blasenbildung sowie der Epidermolysis dystrophica und subepidermoidaler Blasenbildung hervorzugehen scheint. Es lassen sich demnach zwei Formen herausstellen, die sich durch mehrere verschiedene Symptome unterscheiden. Wir finden in der einen Tabelle 3 Fälle von histologisch untersuchter einfacher Epidermolysis, die alle 3 akantholytische Blasenbildung aufweisen. Läßt sich nun aus diesen Fällen tatsächlich einwandfrei ersehen, daß es sich



um reine Akantholysen gehandelt hat? Columbini schreibt: „Die Blasendecke besteht ausschließlich aus Hornschicht, der Grund der Blase wird durch das Rete Malpighi gebildet. Bei der Blasenbildung stellenweise eine mehr oder weniger vollständige Bloßlegung der Cutis.“ Soweit sich aus der etwas widersprechenden Angabe entnehmen läßt, handelt es sich keineswegs um eine reine intraepidermoidale Blase; denn die Bloßlegung der Cutis kann nur im Sinne einer Trennung von Epidermis und Cutis gedeutet werden, zum mindesten besteht die Möglichkeit, daß ein Mischfall vorgelegen hat. Beim Fall Elliot lesen wir, daß am Blasengrunde Teile des Stratum epitheliale eine mehr oder weniger kontinuierliche Schicht bilden und die Spaltung tief im Stratum spinosum liegt. Soweit die Beschreibung erkennen läßt, handelt es sich möglicherweise ebenfalls um keine reine Akantholyse; denn der Hinweis auf eine mehr oder weniger kontinuierliche Schicht kann nur so gedeutet werden, daß stellenweise die Cutis bloßliegt. Der Fall Blumer zeigt die Blasendecke an circumscripten Stellen nur corneal, meist aber das Rete in dicker Lage anhaftend. Auch hier ist die Möglichkeit nicht absolut ausgeschlossen, daß das ganze Rete an der Blasendecke hängt, da die Dicke der Lage nicht angegeben ist. Die 3 angeführten Fälle der Tabelle II sind demnach wohl nur sehr bedingt maßgebend, abgesehen daß sie im Vergleich zur publizierten Literatur sehr dürftig sind.

Wie liegen nun die Verhältnisse bei der Tabelle über die dystrophische Form bzw. der subepidermoidalen Blasenbildung? Siemens bringt hier 10 Fälle, die histologisch untersucht sind. Die Fälle 1, 4, 8 und 10 lassen es möglich erscheinen, daß neben einer vollständigen Epidermisauflösung auch akantholytische Blasenbildung vorliegt, da sich an diesen Stellen überall am Blasengrund Reste von Epithelleisten finden, die auch als Teile der Malpighischen Schicht betrachtet werden können. Siemens sieht sie ausschließlich für Epithelreste an, die mit Schweißdrüsenausführungsgängen oder Follikeln in Verbindung stehen. Sie sind zum mindesten für eine akantholytische Blasenbildung ebenso beweisend, wie die Fälle 2 und 3 der vorherigen Tabelle für eine solche. Wir müssen ja bedenken, daß von all diesen Untersuchern kein spezielles Augenmerk darauf gerichtet war, ob etwa beide Arten von Blasenbildung nebeneinander vorhanden waren, oder ob sich Übergangsformen fanden. Die Fälle Adrian, Bettmann, Engman und Mook, die Siemens wegen zu „ungenauer“ Untersuchung nicht in seine Tabelle aufgenommen hat, sind zum Teil auch nicht ungenauer beobachtet als die aufgenommenen. Diese Fälle entsprechen nicht der Hypothese von Siemens. Ferner fand Stühmer bei einem Fall, der klinisch der einfachen Form angehörte, vollkommene Ablösung der Epidermis von ihrer Grundlage. Er wird von Siemens überhaupt als zur Epidermo-

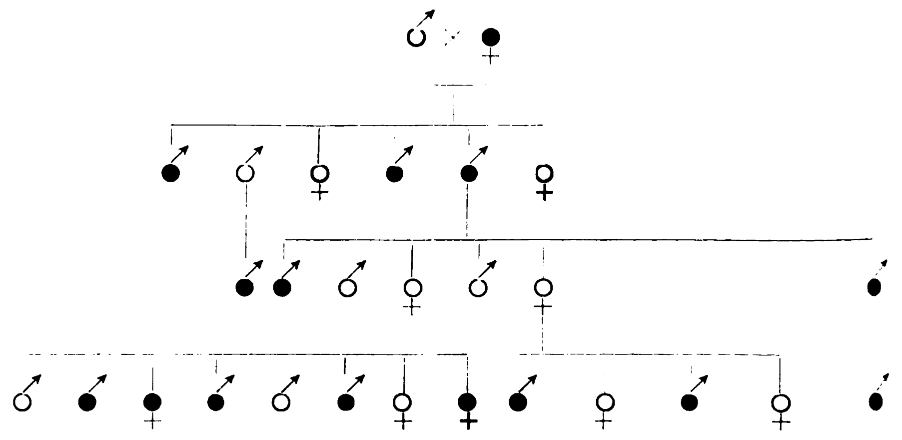


lysis bullosa hereditaria gehörend angezweifelt, weil „die bevorzugte Lokalisation der Blasen sich hier besonders am Rücken vorfand, die Nägel ohne Veränderungen waren und mechanische Blasenprovokation nicht gelang". Daß die Nägel ohne Veränderungen waren, kann unmöglich gegen diese Diagnose sprechen. Dies würde eben im Sinne einer Epidermolysis simplex zu deuten sein. Die Nichtauslösbarkeit von Blasen spricht ebenfalls nicht gegen eine Epidermolysis. Siemens hebt ja selbst hervor, daß eine solche nicht immer möglich ist. Das Moment der Vererbung war noch dazu im Falle Stühmers einwandfrei gegeben. Es handelte sich demnach wohl um einen Fall einer nicht dystrophischen Epidermolysis, der vollständige Epidermisablösung aufwies. Linser hat 2 Fälle mit Atrophie und Nagelveränderungen veröffentlicht, die demnach der dystrophischen Form angehören; der Sitz der Blasen (histologisch untersucht!) war das Stratum Malpighi. Bei der älteren Blase lag nur eine ganz dünne, kaum unter der Leukocytenansammlung erkennbare Lage von schlecht gefärbten Epithelien auf dem Papillarkörper. Auch die Decke der Lage erhielt nur wenige Lagen kernhaltiger Epithelien. Also intraepidermoidale Blasenbildung bei 2 Fällen von Epidermolysis simplex. Der Fall Nobl ließe sich ebenfalls gegen die Beweisführung von Siemens anführen. Besonders instruktiv sind die Fälle 2 und 4 von Sakaguchi, bei denen sich die Blasen an der Randpartie eine Strecke weit innerhalb der Epidermis fortsetzen, so daß gleichsam eine Bucht innerhalb der Stachelschicht entsteht. Ähnliche Verhältnisse schildert Beck. Bei beiden handelt es sich um eine dystrophische Form mit Nagelveränderungen.

Uns scheinen die beiden von Siemens zusammengestellten Tabellen nicht den sicheren Beweis zu erbringen, daß ein irgendwie zu verwertender regelmäßiger Zusammenhang zwischen dem Sitz der Blasen und der Form der Erkrankung besteht. An sich schon nicht in allen Fällen in der Beweiskraft zwingend, sind sie, namentlich bei der einfachen Epidermolysis, so gering, daß eine statistische Verwertung schon aus diesem Grunde kaum angängig sein dürfte, namentlich im Hinblick auf die große Anzahl der publizierten Fälle. Wie wir ferner sahen, lassen sich den Fällen von Siemens eine nicht geringe Zahl von Veröffentlichungen gegenüberstellen, die ebenfalls genau untersucht, ein wesentlich anderes Bild geben. Siemens konnte selbst bei einem Fall, der der dystrophischen Form angehörte, bei einer auf gesunder Haut provozierten Blase eine Ablösung unterhalb der Keratohyalinschicht feststellen, einen Befund, den er selbst als histologisch und pathogenetisch bemerkenswert hinstellt. Es handelt sich hier auch zweifellos um eine sehr interessante Tatsache, die uns den Beweis erbringt, daß epidermolytische und akantholytische Blasenbildung bei dem gleichen Individuum nebeneinander vorkommen können.



Siemens hat die Frage der Vererbung bei der Epidermolysis einer eingehenden Bearbeitung unterzogen. Er kommt bei der Durchsicht des bekannten Materiales zur Aufstellung zweier Formen, die einem dominanten bzw. recessiven Vererbungstyp entsprechen. Die Epidermolysis dominans und die Epidermolysis recessiva decken sich nach ihm nun weitgehend, aber keinesfalls vollständig mit den klinisch zu sondernden Gruppen der Epidermolysis simplex und Epidemolysis dystrophica. Wir haben bereits oben versucht darzutun, daß eine klinisch-histologische Trennung der beiden Gruppen auf Grund des vorliegenden Tatsachenmaterials gezwungen erscheint, und daß sich so weitgehende Schlüsse, wie sie sich aus einer strengen oder doch wenigstens meist gegebenen Scheidungsmöglichkeit feststellen ließen, nicht gestatten. So weit man sich bisher mit der Art des Vererbungstypes der Epidermolysis befaßt hat, wurde sie als ein auf dominanter Grundlage bemerkbares Leiden betrachtet. Valentin führt in seiner Veröffentlichung einen Stammbaum an (Abb. 1). Also ein Elter und die Hälfte der Kinder krank.



Stammbaum nach Valentin (Arch. f. Dermatol. u. Syph. 78, 1906).

Der kranke Elter dürfte demnach heterozygot gewesen sein. Nun zeigt dieser Stammbaum insofern etwas von der Regel Abweichendes, als zwei Mitglieder der Familie, obwohl sie selbst das Leiden nicht zeigten, trotzdem offensichtlich die Krankheit auf ihre Nachkommen vererbt haben. Bevor wir auf diese merkwürdige Erscheinung näher eingehen werden, wollen wir kurz die Frage der recessiven Vererbung streifen. Seltene Leiden lassen uns am besten die Einflüsse der Blutsverwandtschaft erkennen, indem naturgemäß abnorme Anlagen innerhalb eines Familienkomplexes durch väterliche und mütterliche Genen manifest werden können, worauf Lenz zuerst eingehend hingewiesen hat. Zweifellos gibt es Fälle von Epidermolysis hereditaria, die recessiv vererbt werden, und bei denen daher — das Leiden ist ja relativ selten — die Einflüsse der Konsanguinität der



Eltern in Erscheinung treten. Es ist das Verdienst von Siemens, auf diese Fälle, die keineswegs spärlich sind, aufmerksam gemacht zu haben. Diese Fälle decken sich aber nicht — wenigstens nicht mit einer entsprechenden Regelmäßigkeit — mit denen der dystrophischen Form bzw. einer subepidermoidalen Blasenbildung. Auf die negativen Zusammenhänge der beiden letzteren ist bereits ausreichend hingewiesen. Es können sich demnach auch die drei Symptome — Recessiv, Dystrophie und Sitz der Blasen unter der Epidermis — nicht decken. Wie steht es nun mit der Frage eines Zusammenhanges zwischen recessiver Vererbung und Dystrophie bzw. recessiver Vererbung und Art der Blasenbildung? Siemens führt unter seinen 10 Fällen 5 an, die wohl eindeutig recessiv und dystrophisch sind. Bei weiteren 20 Fällen aus der Literatur, die voraussichtlich, weil das Leiden bei Geschwistern auftritt, ebenfalls recessiv vererbt wurden, fanden sich bei 19 Nagelveränderungen oder andere Symptome von Dystrophie angegeben. Im übrigen gibt Siemens selbst an, daß er unter dystrophischen Epidermolysisfällen 14 mal (es kommen nach der Zusammenstellung von Sakaguchi noch weitere 2 hinzu) vermuten mußte, daß es sich ob des Befallenseins von mehreren Familienmitgliedern um ein dominantes Leiden gehandelt hat. Unser einer Fall, bei dem Recessiv und einfache Form vorhanden war, kommt nach dieser Richtung ebenfalls hinzu. Dieses an sich für die zu beweisende Übereinstimmung höchst unsichere Resultat, das etwa 1 : 1 steht, würde dadurch noch weiter entwertet werden, wenn wir von der Epidermolysis hereditaria noch eine Epidermolysis non hereditaria abgrenzen würden, was Siemens befürwortet. Der Grund dazu wäre seiner Ansicht nach dadurch gegeben, daß in manchen Fällen weder Blutsverwandtschaft der Eltern (obwohl danach gefragt wurde) noch ein Auftreten bei mehreren Geschwistern oder Familienmitgliedern beobachtet wurde. Wir würden eine derartige Abgrenzung nicht für vorteilhaft halten, da uns ja die ganze Frage der recessiven Vererbung verständlich machen soll, warum an sich vererbbare Leiden in vielen Generationen nicht augenscheinlich werden, um plötzlich wieder, eben durch das Zusammentreffen zweier kranker Erbanlagen manifest zu werden. Wenn wir nun bei den Patienten nach dem Vorkommen des gleichen Leidens in der Ascendenz fragen, so bekommen wir schon deshalb häufig eine negative Auskunft, weil sich die Leute höchst selten an mehr als an vier Ahnen erinnern können. Es ist ferner absolut unnötig, daß Konsanguinität der Eltern bei einem auch seltenen Leiden vorliegt. Wir wissen ja, daß die Erde ein Vielfaches ihrer Bewohner aufweisen müßte, wenn nicht bei jedem ein Ahnenverlust vorhanden wäre. Also Ehepartner, die schon längst nicht mehr über einen Verwandtschaftsgrad orientiert zu sein brauchen, können, weil sie eine gemeinsame krankmachende Anlage besitzen,



kranke Kinder erzeugen. Es ist überhaupt nicht notwendig, daß beide irgendwann einmal gleiche Ahnen gehabt haben. Denn die ganze Frage der Blutsverwandtschaft soll uns ja nur auf die Gefahren der Inzucht aufmerksam machen, aber sie kann niemals eine Conditio sine qua non in der Erblichkeitsthese seltener Krankheiten sein, ebensowenig wie das Auftreten mehrerer kranker Geschwister. Wir brauchen also die Hilfsgröße einer nicht erblichen Form der Epidermolysis hereditaria nicht. Diese würde uns in der ganzen Beurteilung der Krankheit nur neue Schwierigkeiten bringen, ohne uns mehr zu geben, als Fälle, die sich in kein Schema einreihen lassen, erklärlicher zu machen. Denn die Diagnose der Epidermolysis wird ja auf eine erbliche Genese gestützt. Eine nicht erbliche Form würde demnach den ganzen Krankheitsbegriff umstoßen. Denn daß diese Fälle nicht erblich sind, läßt sich in keiner Weise beweisen. Daß sie erblich sein können, kann nicht widerlegt werden. Denn da sie klinisch absolut zur Epidermolysis hereditaria gehören, müssen wir sie als vererbt auffassen, auch wenn in dem einen oder anderen Fall die Vererbbarkeit nicht in die Augen springt. Mangelnde Blutsverwandtschaft und solitäres Auftreten in einer Familie widerlegen eine solche nicht.

Es erhebt sich nun die Frage, dürfen wir zwei Krankheiten als wesensfremd ansehen, nur aus dem Grunde, weil sie einem verschiedenen Vererbungstyp folgen. Wir erwähnten bereits den Fall Valentin, in dem eine an sich dominante Anlage plötzlich in einer Generation verschwand, um in den nächsten wieder manifest zu werden. Plate sucht die Erklärung zu dieser Erscheinung darin, daß das an sich harmlose Leiden in dieser Familie bei einigen Personen in sehr leichtem Grade auftrat. Diese Erklärung klingt deshalb nicht ganz beweisend, weil wir doch annehmen müssen, daß in Fällen, in denen ein Stammbaum aufgestellt wird, aufs genaueste auch nach leichten Formen, die vielleicht von Laien übersehen werden können, geforscht wird. Gerade da, wo wir ein manifestes Leiden erwarten, wird sicher nach den kleinsten Andeutungen davon gefragt worden sein. Nehmen wir an, wir würden in diesem Falle die Ascendenz nicht kennen, weil es sich zum Beispiel um Waisenkinder handelt, so werden wir den klinisch einwandfreien Fall von Epidermolysis bullosa, da in einer Generation mehrere Geschwister erkrankt waren, nur unter dem Gesichtswinkel einer recessiven Vererbung verstehen. Ferner gibt es Fälle von Haararmut, die dominant vererbt werden (Fischer), und solche, die klinisch dieser entsprechen, die einem recessiven Vererbungstyp folgen (Löwy und Wechselmann). Die Dominanz gewisser Hemmungsmißbildungen kann gar nicht selten latent bleiben und dann als recessiv angesehen werden, wie z. B. der Stammbaum von Hypospadie (Lesser) erkennen läßt. Intensitätsschwankungen desselben Erbfaktors können nament-



lich dann zu falschen Schlüssen veranlassen, wenn es sich um kleine Stammbäume oder überhaupt um solitäre Fälle handelt. Derartige Stammbäume mit dominanter Vererbung, die in manchen Generationen gleichsam als recessiv erscheinen, lassen sich reichlich aus der vorhandenen Literatur anführen. Die Erscheinung der Retinitis pigmentosa ist zuweilen typisch dominant, in der Regel aber ebenso typisch recessiv (Nettleship). Nettleship hebt hervor, daß gerade die größten Stammtafeln der Krankheit dominant sind, während die recessive Form an sich häufiger ist. Man hat bisher trotz dieser Verschiedenheit in dem Vererbungsmodus keine zwei Formen unterschieden. Ebenso gibt es nach Nettleship einen dominanten Nystagmus, der nicht selten eine ganze Generation überspringt. Plate hat in diesen Fällen einen sogenannten Konditionalfaktor verantwortlich gemacht, dessen Fehlen trotz des Vorhandenseins eines dominanten Merkmals verhindert, daß letzteres manifest wird. Bei einigen Tierarten sehen wir einen Valenzwechsel als regelmäßige Erscheinung. Nach Plate zwingen die ganzen Tatsachen des Valenzwechsels, bzw. der sogenannten unvollkommenen Dominanz, zu der Auffassung, daß der recessive und der dominante Zustand nur auf verschiedener Wirkung desselben Genes beruhen und daher unter Umständen in demselben Organismus alternieren können. Mendes da Costa berichtet über einen Fall von Epidermolysis bullosa, der geschlechtsbegrenzt vererbt wurde, also demnach einem modifizierten Vererbungstyp folgte. Wir sehen somit schon aus diesen wenigen Beispielen, daß die Verhältnisse bei der Vererbung nicht immer durch die einfachen Begriffe dominant und recessiv erklärt werden können. Wir werden daher auch kaum berechtigt sein, zwei Krankheiten, die an und für sich gleiche Symptome zeigen, nur deshalb zu trennen, weil sie einem verschiedenen Vererbungstyp folgen.

Wir haben gezeigt, daß von einer verwertbaren Regelmäßigkeit in der Art der Blasenbildung bzw. in der Form der Erkrankung keine Rede sein kann, und daß sich ebensowenig Übereinstimmungen nach einer bestimmten Richtung in der Vererbung aufdecken ließen. Wir sehen im Gegenteil in der Durchsicht der bisher publizierten Fälle, daß die einzelnen Symptome der beiden Formen sich sehr häufig scheinbar wahllos kombinieren. So finden wir epidermolytische Blasenbildung in Gemeinschaft mit der einfachen Form, Akantholyse und Dystrophie, Epidermolysis und dominanten Vererbungstyp, einfache Form und Recessiv usw. Alle möglichen Kombinationen bestehen nebeneinander, und zwar nicht als Ausnahmen, sondern als die Regel. Können wir demnach überhaupt noch beide Formen als Syndrome verschiedener Krankheiten rechtfertigen? Rona und Bettmann haben noch als wesentlich für eine, nach Bettmann vorläufige, Trennung auf den Umstand hingewiesen, daß sich bisher noch keine erkrankte Familie





gefunden hat, in der die beiden Arten des Leidens zusammen konstatiert worden wären. Dieser Einwand ist durch spätere Publikationen illusorisch gemacht worden. Linser berichtet über 3 Fälle aus einer Familie, von der der eine der einfachen Form angehörte, während die anderen zwei Dystrophien aufwiesen. „Die Nägel sind bis auf geringe Reste verschwunden, sonst mehr oder weniger defekt und unregelmäßig.“ Bei einem der unserigen Fälle (der Bruder), die dem recessiven Vererbungstyp folgen, sind beide Formen nebeneinander vorhanden. Der Einwand, der etwa gemacht werden könnte, daß es bei der großen Jugend der nicht atrophischen Patienten noch nicht zur Narbenbildung gekommen wäre, wird dadurch widerlegt, daß wir in der Literatur eine große Anzahl von Kindern in den ersten Lebensmonaten kennen, die bereits deutliche Narbenbildungen und Nagelveränderungen gezeigt haben. Ferner erwähnt Sakaguchi, daß er unter seinen eigenen Fällen einmal in der gleichen Familie die beiden Formen der Krankheit gefunden hat (Fall 2 und 3).

Alle Versuche zu trennen, haben sich wohl als nicht hinreichend beweiskräftig erwiesen. Allen Formen gemeinsam ist die mechanische Auslösbarkeit der Blasen, bzw. als deren sichtbarer Ausdruck das Vorkommen von solchen an Prädilektionsstellen, das gute Allgemeinbefinden der Patienten, das die Erkrankung trotz aller Beschwerden, die dieselbe mit sich bringt, zu einem relativ harmlosen Leiden macht, der Beginn der Krankheit, der sich meist bis in die früheste Jugend verfolgen läßt. Wir sehen Pigmentationen und Depigmentationen neben unveränderter Haut, zarte Atrophien, grob sichtbare Narben und Stellen, die, trotzdem sie der Sitz von Blasen waren, vollkommen intakt erscheinen. Die Nägel können normal und glänzend, matt und leicht eingekerbt, rissig, defekt, verkümmert und abgefallen sein. Die Zähne erweisen sich teils als gesund, teils als des Schmelzes beraubt und teils ausgefallen. Die Kopfhaare sind dicht, spärlich oder durch mehr oder weniger ausgedehnte Vernarbungen zugrunde gegangen. Die Mundschleimhaut ist entweder frei von Blasen oder von Blasen befallen, mit und ohne Narbenbildung ausgeheilt. Die Histologie zeigt uns die Blasen subcorneal, im Rete sitzend, unter der Epidermis, nebeneinander, im gleichen Fall und in der gleichen Blase. Die Elastica ist intakt, verdrängt oder atrophisch. Überall die gleichen fließenden Übergänge, die sich kaum gegeneinander abgrenzen lassen. Und zum Schluß — der Ring schließt sich — ausgebildete Formen beider Art in einer Familie, sogar bei Bruder und Schwester. Wir müssen die These von der Wesensverschiedenheit fallen lassen. Wir müssen diese im Anschluß an die Autoren, die beide Arten zu einer Krankheit zählen, mit Wesensgleichheit übersetzen.

Beiträge zur Physiologie der Juckempfindung[1]).

Von
Dr. **Stephan Rothman** (z. Z. Gießen).

(Aus der Dermatologischen Abteilung der Graf Albert Apponyi-Poliklinik in Budapest [Vorstand Prof. Dr. L. Török].)

(Eingegangen am 15. November 1921.)

Zu den Fragen, die in ihrer Gesamtheit das Problem der Juckempfindung ausmachen, gehört an erster Stelle die Frage: Sind die bekannten, spezifischen Hautsinnesorgane, Tast-, Temperatur- und Schmerzsinn an der Entstehung des Juckens beteiligt?

Bevor Untersuchungen über diese Frage vorgenommen worden sind, ist eine gewisse Zusammengehörigkeit der Schmerz- und Juckempfindungen angenommen worden, und zwar auf Grund der Tatsache, daß bei ein und demselben pathologischen Prozesse ein kontinuierlicher Übergang von Jucken in Schmerz und umgekehrt beobachtet werden kann (Török). Dieser Zusammenhang ist experimentell durch Untersuchungen an Kranken mit partieller Empfindungslähmung erhärtet worden. Török hat als erster Patienten mit Lepra und Syringomyelie auf ihre Juckempfindlichkeit untersucht und gefunden, daß an analgetischen Hautbezirken kein Jucken ausgelöst werden kann, auch dann nicht, wenn der Tastsinn vollkommen intakt ist. Alrutz hat denselben Befund bei einem Fall von Rückenmarksblutung erhoben, Thöle bei Syringomyelie und Kiesow an der normalen Mundschleimhaut. Die Untersuchungen Alrutz' an hysterischen Individuen sind nicht überzeugend; dieser nach seinem Wesen schwankende und beeinflußbare Zustand gestattet keine sinnesphysiologischen Folgerungen.

Bei diesen Versuchen sind verschiedene juckerregende Mittel angewendet worden. Török, nach ihm Thöle, benützten das käufliche Juckpulver, ein „Jux"-Präparat, das aus den Haaren der Mucuna pruriens (De Candolle) dargestellt wird. Winkler arbeitete mit der schwingenden Stimmgabel, Alrutz mit punktueller, mechanischer Reizung, die bei passend abgestuftem Druck typisches Jucken hervorrufen kann. Ein historischer Überblick über die experimentelle Juckerzeugung findet sich bei Winkler.

Zu meinen Versuchen habe ich das Juckpulver gewählt, weil dieses

[1]) Vorliegende Arbeit steht auf der Grundlage der Freyschen Lehre vom spezifischen Schmerzsinn. Die Arbeiten Goldscheiders, der eigene Schmerzsinnesorgane nicht anerkennt, sind daher hier nicht berücksichtigt worden. (Zusammenfassende Darstellung siehe Goldscheider: Das Schmerzproblem. Verlag Springer, Berlin 1921.)



nach einer kurzen Stichempfindung — im Vergleich mit anderen experimentellen Juckreizen — ein intensives Jucken mit seinem vollen „psychischen Inhalt" auslöst, so wie z. B. ein Insektenstich. Jedes andere Verfahren hat den Nachteil, daß der Reiz an einer zu kleinen Fläche einwirkt und die Intensität der erzeugten Empfindung zu gering ist. Die Qualität der „Stimmgabelempfindung" und der durch die Alrutzsche Methodik gewonnenen Empfindung ist zwar von einer geschulten Versuchsperson als Jucken erkennbar; meine Versuchspersonen haben bei diesen Reizungsarten spontan nie Jucken, sondern „etwas sehr Unangenehmes" angegeben.

Zur Prüfung unserer Frage sind auch Anaesthetica herangezogen worden, da diese die einzelnen Hautsinnesorgane in bestimmter Reihenfolge und zum Teil in verschiedenem Grade ausschalten. Török hat die Juckerregbarkeit bei Infiltrationsanästhesie geprüft und gefunden, daß in der Zeitspanne, in welcher der Schmerzsinn gänzlich aufgehoben ist, die Tastempfindungen aber noch auslösbar sind, Jucken nicht zustande kommt. Ich wiederholte diesen Versuch mit Oberstscher Anästhesie, zunächst um festzustellen, ob der künstliche Eingriff eine einwandfreie Sensibilitätsprüfung zuläßt.

Versuch 1. 12. I. 1919. Selbstversuch. Je 2 ccm 1 proz. Novocainlösung werden dem ulnaren und radialen Digitalnerven entsprechend in der Gegend des Metacarpophalangealgelenkes in den zweiten Finger der linken Hand eingespritzt. Nach 10 Min. verursacht ein Nadelstich keinen Schmerz, der Druck der Nadel aber wird noch deutlich empfunden. Ein starkes, ständiges Spannungsgefühl verleiht den Druckempfindungen einen eigentümlichen, fremdartigen Charakter. Parästhesien stören die Beobachtung. Juckpulver ist wirkungslos. In der 30. Min. schmerzt der Nadelstich wieder, in der 32. Min. fängt das Juckpulver an zu wirken.

Die Unerregbarkeit analgetischer Hautbezirke gegen Juckreize kann demnach auch auf diesem Wege bestätigt werden. Doch hat man bei Sensibilitätsprüfungen mit Anaestheticis und mit anderen Chemikalien, die die Hautsensibilität beeinflussen, damit zu rechnen, daß der Sinnesapparat des zu untersuchenden Hautstückes, sich nicht in Ruhe befindet. So empfand ich am Finger nach der Novocaineinspritzung eine ständige Spannung und bei Verschwinden und Rückkehr der Schmerzempfindlichkeit ein unangenehmes Kribbeln. — Demgegenüber bilden jene pathologischen Fälle, in welchen neben vollkommener Ausschaltung eines Sinnesorganes die anderen in ihrer normalen Erregbarkeit erhalten bleiben und keine Parästhesien die Untersuchung stören, ein sozusagen physiologisches Objekt für die Untersuchung. Von großer Wichtigkeit ist auch der Umstand, daß das Versuchsindividuum an seinen Sensibilitätszustand in solchem Falle gewöhnt ist. — Die erwähnten Versuche ergeben, daß ohne erregbaren Schmerzapparat die Juckempfindung nicht zustande kommt, gleichgültig, ob die Analgesie durch periphere oder zentrale Erkrankung bedingt ist.



Den nächsten Schritt zur Klärung des Zusammenhanges zwischen Juck- und Schmerzempfindlichkeit verdanken wir vor allem den Untersuchungen Thöles. Thöle prüfte das Verhalten der Juckerregbarkeit an hypalgetischen Hautbezirken und bei allmählichem Schwinden und Rückkehr der Schmerzempfindlichkeit während der Lumbalanästhesie. Die letzteren Untersuchungen ergaben, daß mit abnehmender Schmerzerregbarkeit zunächst das Juckpulver seine Wirksamkeit verliert, während der Nadelstich noch schmerzt; etwas später verursacht der Nadelstich keinen Schmerz, wohl aber noch Jucken; endlich hört auch das Jucken auf. Erst jetzt verschwinden nacheinander Kälte-, Wärme-, Kitzel- und endlich Tastempfindungen. Dasselbe hat Thöle bei Rückkehr der Sensibilität in entgegengesetzter Reihenfolge beobachtet. Bei einem Fall von Rückenmarksläsion (Typus Brown-Séquard) waren die hypalgetischen Zonen gegen Juckpulver unempfindlich, während der Nadelstich an denselben Stellen Jucken und brennenden Schmerz hervorrief. Einen z. T. ähnlichen Befund konnte ich im folgenden Falle erheben.

Versuch 2. 10. XII. 1918. R. I., Feldarbeiter, 21 Jahre alt, verwundet im Juni 1916. Klinische Diagnose: Brown-Séquard-Lähmung. Verheilte Schußwunden am Nacken in der Höhe des 3. und 7. Halswirbels. An der rechten Körperhälfte Motilitätsstörungen, Sensibilität intakt. An der linken Körperhälfte beginnt unterhalb der 2. Rippe eine Hypalgesie, die distal immer deutlicher wird und in der Höhe der Kniescheibe in eine volle Analgesie übergeht. Der Wärmesinn ist links in der gleichen Weise gestört. Die Tast- und Druckempfindungen sind an der ganzen Körperhälfte normal. An den hypalgetischen Zonen wird der schwache Nadelstich nicht bemerkt, der stärkere Stich wird unangenehm bezeichnet, aber nicht als Schmerz. Das Juckpulver wirkt weder an der hypalgetischen noch an der analgetischen Zone. Nur oberhalb des 2. Intercostalraumes wird es wirksam, genau von der Höhe, von der an die Schmerzempfindlichkeit mit der der rechten Körperhälfte gleich wird.

Ohne die Einzelheiten dieser letzten Versuche deuten zu wollen, ersehen wir aus ihnen, daß die Entstehung der Juckempfindung mit Juckpulverreizung an die Intaktheit des Schmerzsinnes gebunden ist, da bereits ein geringer Grad von Hypalgesie eine Unempfindlichkeit gegen Juckpulver mit sich bringt.

Mit dem Nachweis dieser Beziehungen zwischen Schmerz und Jucken ist unsere Frage jedoch nicht erschöpft. Es bedarf noch der Prüfung, ob die anderen Hautsinnesorgane, insbesondere der Tastsinn, an der Entstehung der Juckempfindung teilnehmen. Das Jucken könnte durch eine Kombination von Schmerz- und Tasterregungen zustande kommen. Die Untersuchungen der Juckerregbarkeit an schmerzempfindlichen, anästhetischen Hautbezirken, die „Umkehrung der Analgesieversuche" sind schon im Jahre 1907 von Török gefordert worden. Man hat die Unabhängigkeit des Juckens vom Tastsinn vielfach behauptet, ist aber nicht daran gegangen, den experimentellen Beweis zu führen. Erst



im Jahre 1910 hat Winkler diese Frage einer experimentellen Prüfung unterworfen, indem er die Juckerregbarkeit an einer Hautstelle untersuchte, die schmerzempfindlich, aber für Tastreize unempfindlich war. Er spritzte sich subcutan Saponin ein, ein Gift, das elektiv nur den Tastsinn lähmt, die Schmerzempfindlichkeit dagegen erhöht. Die Empfindlichkeit gegen Juckreize blieb nach der Saponineinspritzung unbeeinflußt; das Jucken kommt also unabhängig vom Tastsinn zustande.

Indessen haften dem Winklerschen Versuch diejenigen Nachteile an, die sich aus der erwähnten Schwierigkeit der Sensibilitätsprüfung an der medikamentös vorbehandelten Haut ergeben. Winkler selbst berichtet über peinlichste Schmerzen, die jedoch auch während der Untersuchung störend wirken konnten. Insbesondere könnte der Einwand erhoben werden, daß bei einem derartigen Zustande der Hautsensibilität nicht einwandfrei festgestellt werden kann, ob tatsächlich der Tastsinn vollkommen gelähmt ist. Diese Schwierigkeit in der Beurteilung des Winklerschen Versuches hat die Veranlassung und den Ausgangspunkt zu meinen Untersuchungen gegeben, da mir die experimentelle Bestätigung der landläufigen Auffassung, daß der Tastsinnesorgan mit dem Jucken nichts zu tun habe, wichtig erschien. Es gelang schwer, einen Fall zu finden, der in der erwünschten Reinheit. ohne Parästhesien, der Forderung entsprach, neben intaktem Schmerzsinn eine absolute Lähmung des Tastsinnes aufzuweisen.

Versuch 3. 28. XI. 1918. Frau H. I., 40 Jahre alt. Klinische Diagnose: Tabes dorsalis. Perimamillär befindet sich beiderseits je eine kreisförmige Zone, von ca. 15 cm Durchmesser, die für Tast- und Druckreize unempfindlich ist. Nicht nur durch Berührung mit Reizhaaren und Pinseln, sondern auch mit stumpfen harten Stäbchen kann keine Empfindung ausgelöst werden, auch dann nicht, wenn die Stäbchen so stark aufgedrückt werden, daß es zur sichtbaren Einsenkung der Haut kommt. Die Schmerzempfindlichkeit ist an diesen Stellen normal, desgleichen die Thermosensibilität. Das Juckpulver erweist sich wirksam: einige Sekunden lang Stechen und Brennen, dann das typische unangenehme Jucken, so daß die Kranke sich lebhaft kratzt.

Der Versuch zeigt, daß das Zustandekommen des Juckens vom Tastsinn unabhängig ist.

Dem Temperatursinn wurde beim Entstehen des Juckens nie eine Rolle zugeschrieben. Doch fehlt diesbezüglich jede experimentelle Grundlage; eine solche könnte vielleicht durch folgende Versuchsanordnung geschaffen werden.

Versuch 4. 12. III. 1919. Selbstversuch. Bei der Sensibilitätsprüfung meiner palpebralen Bindehaut habe ich gefunden, daß Wärmereize keine Empfindung auslösen, Kälte nur auf grobe Reizung empfunden wird; aber ein einziges Haar des Juckpulvers verursachte typisches Jucken, die Empfindung war durch nichts vom Jucken an der Haut zu unterscheiden.

Das Ergebnis der hier beschriebenen Versuche kann in folgendem zusammengefaßt werden: Die Juckempfindung entsteht unabhängig von



den Tastorganen und scheinbar auch von den Temperaturorganen. Bei aufgehobener oder herabgesetzter Schmerzempfindlichkeit entsteht nach der Reizung mit Juckpulver kein Jucken.

Sind wir nun auf Grund dieser Ergebnisse berechtigt, die Identität der schmerz- und juckenvermittelnden Organe anzunehmen? — Der nächstliegende Gedanke, der sich besonders bei der Überlegung der Hypalgesieversuche aufdrängt, ist der Thöles. Das „Juckgefühl" entsteht „durch ... geringe Reizung normal reagierender Schmerzfasern oder durch gleichstarke Reizung von vermindert erregbaren Schmerzfasern". Die Juckempfindung ist aber nicht einfach ein schwacher Schmerz. Kiesow beschreibt eine unsichere Empfindung, die an der Mundschleimhaut durch minimale Reizintensität hervorgerufen werden kann, die er als Anfangsstadium des Schmerzes betrachtet. Thunberg beobachtete eine schwache, stechende Sensation an der Haut, welche ohne jede Qualitätsänderung allmählich in Schmerz übergeht. Diese schwächsten Schmerzempfindungen haben mit dem Jucken nichts gemein, und die Selbstbeobachtung lehrt auch, daß wir den schwachen Schmerz vom Jucken immer unterscheiden können. Wenn auch nach unseren Versuchen die Erregbarkeit der Schmerzfasern durch schwache Reize für das Entstehen des Juckens eine unerläßliche Vorbedingung ist, sind alle Bedingungen damit noch nicht erschöpft. Wir stoßen hier auf ein Problem, das wir mit unserer physiologischen Fragestellung nicht lösen können: auf die Verschiedenheit der Schmerz- und Juckempfindungen selbst, auf die Verschiedenheit „in ihrem psychischen Inhalte". Diese Schwierigkeit war es, die einzelne Forscher zur Annahme des Vorhandenseins spezifischer Juckapparate zwang [1]). Ein direkter Beweis für die Existenz spezifischer Juckorgane liegt nicht vor, ihre Annahme wirft sämtliche Ergebnisse der experimentellen Untersuchung, die das Jucken eindeutig als eine Funktion des Schmerzapparates erkennen lassen, beiseite. Daher ist diese Hypothese unbefriedigend [2]).

[1]) Nach Alrutz würden die oberflächlicher gelegenen Juckendorgane auch die Kitzelempfindungen vermitteln, während der Schmerz von tiefer liegenden Endigungen ausgelöst werden soll. Wir haben hier die Frage des Kitzelns absichtlich nicht berührt; die gemeinsame Behandlung von Jucken und Kitzeln erachten wir als willkürlich. Die Prüfungsergebnisse bei Empfindungsstörungen verweisen auch nach unserer Erfahrung die Kitzelempfindungen in den Bereich des Tastsinnes (vgl. Török, Kiesow, Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorg., Abt. I u. II, **50**, 280). Die klinische Erfahrung und die pathologische Anatomie derjenigen Hautkrankheiten, die einmal Jucken, einmal Schmerz verursachen, sagt uns nichts darüber aus, daß der Schmerz in tieferen Epithelschichten entstehen würde als das Jucken.

[2]) Winklers Beobachtung, daß Schmerz und Jucken innerhalb eines gegebenen Bezirkes gleichzeitig und distinkt nebeneinander wahrnehmbar sind, kann unsere Frage nicht entscheiden. Wir wissen nicht, ob dieses psychische Auseinanderhalten im allgemeinen durchführbar ist, und was es bezüglich der Selbständigkeit der Sinnesorgane bedeutet.



Die Unterschiede im psychischen Inhalte des Schmerzes und des Juckens könnten vielleicht auch durch sekundäre Faktoren bedingt sein, die außerhalb des Sinnesorganes liegen. Einen solchen Faktor würde z. B. die Art der Reizung, ihre räumliche und zeitliche Anordnung darstellen. Für das Jucken kommt aber dieser Faktor nicht in Betracht, da sowohl das Jucken wie der Schmerz durch einfache, einmalige, punktuelle Reizung ausgelöst werden kann. Auch an die Bedeutung vasomotorischer Einflüsse auf die Qualität der Empfindungen könnte man denken, wie von Winkler betont worden ist; doch können Schmerzempfindungen auch von ähnlichen Reflexen begleitet sein, wie sie Winkler beim Jucken beschreibt. Die einfache kongestive Hyperämie an sich kann für die eigentümliche Qualität der Juckempfindung auch nicht verantwortlich gemacht werden; das Jucken bei Ikterus, Diabetes, in anderen Fällen von toxischem Pruritus, das Jucken nach Juckpulver entsteht ohne jede nachweisbare Hyperämie. — Es ist also bis jetzt nicht gelungen, einen sekundären Faktor zu finden, der den Schmerz in Juckempfindung umgestaltet. Wir wollen aber auch betonen, daß es fraglich ist, ob so etwas überhaupt vorkommen kann. Diese Frage führt zu den schwierigsten Problemen der Psychophysiologie und steht mit der Frage der Gültigkeit des Johannes Müllerschen Gesetzes in engstem Zusammenhang[1]).

Zur Klärung des Gegensatzes, der darin besteht, daß trotz der experimentell bewiesenen Zusammengehörigkeit des Juck- und Schmerzapparates die zugehörigen Empfindungen qualitativ verschieden sind, schien uns ein anderer Weg aussichtsvoller zu sein. Wir gingen dabei von der Tatsache aus, daß die Schmerzempfindung der Haut an sich keine einheitliche Empfindungsqualität darstellt; sie ist ein Komplex verschiedener Schmerzarten, deren Zusammengehörigkeit uns subjektiv natürlich erscheint; ihre objektive Abgrenzung von allen anderen Empfindungen wird am besten durch die partielle Empfindungslähmung ermöglicht. Das Jucken ist unbestreitbar eine Funktion dieses komplexen Schmerzapparates, der bei gewissen Systemerkrankungen in seiner Gesamtheit beschädigt wird. Zu welchem Teil dieses Komplexes gehört nun die Juckempfindung?

Wir müssen uns vor allem die Unterschiede vergegenwärtigen, die zwischen dem Schmerz im gewöhnlichen Sinne und dem Jucken bestehen. Das Jucken ist charakterisiert durch schlechte Lokalisation, Irradiation, durch kaum graduierbare Reizvalenz, durch das Fortdauern der Erregung nach Abklang des Reizes, durch den bedingungslos

[1]) Die verwickelte Frage der doppelten Schmerzempfindung soll hier nicht berührt werden. Wir wissen, daß die sekundären Schmerzempfindungen oft juckenden Charakter haben, und daß auch andere Beziehungen zwischen sekundärem Schmerz und Jucken bestehen (vgl. Alrutz). Doch hat die Analyse dieser Erscheinungen das Problem des Juckens bis jetzt nicht weiter gefördert.



unangenehmen Gefühlston (vgl. Alrutz). Diese Eigenschaften führen uns zu einer wichtigen Distinktion der Empfindungen: zur Unterscheidung der protopathischen und epikritischen Sensibilität nach Head, Rivers und Sherren.

Nach Durchschneidung eines sensiblen Hautnerven wird ein Teil des von dem Nerven versorgten Hautgebietes nur gegen Druck, gegen grobe thermische Reize (unterhalb 24° und oberhalb 38°) empfindlich, ohne sichere Lokalisation und ohne die Fähigkeit, verschiedene Reizintensitäten mit der üblichen Schärfe auseinanderhalten zu können. Die Schmerzempfindungen sind diffus, schlecht lokalisierbar und äußerst unangenehm, die Reizschwelle ist erhöht. Erst mehrere Monate nach Vereinigung der Nervenstümpfe erscheinen wieder die feinen Tastempfindungen, die scharfe, punktartige Lokalisation, die Fähigkeit der Auseinanderhaltung von Zirkelspitzen und die feine Unterscheidung der Reizintensitäten. — Nach Head sind diese zwei Arten der Sensibilität Funktionen von zwei selbständigen Leitungssystemen, er nennt die erste protopathische, die zweite epikritische Sensibilität [1]).

Ich untersuchte demgemäß die Juck- und Schmerzempfindlichkeit an einem Hautgebiet, welches nur die protopathische Sensibilität vermittelt.

Versuch 5. 8. V. 1919. B. M., cand. med., ist im Jahre 1917 durch Granatsplitter an der linken Hand verwundet worden. Der Daumen ist im Interphalangealgelenk exartikuliert, an der Oberfläche des Stumpfes ist die Haut leicht atrophisch, ohne strichförmige Narben. Eine solche zieht sich der radialen Seite des zweiten Fingers entlang. Am Stumpfe werden feine Tastreize nicht, Druck als unangenehme Berührung empfunden. Beim Aufdrücken des Tastzirkels bis 0,5 cm Spitzendistanz entsteht nur eine unsichere Berührungsempfindung, das Auseinanderhalten ist unmöglich; bei 0,6—0,7 cm sind manchmal zwei nacheinander folgende Empfindungen auslösbar, die erste eine distinkte Druckempfindung, die zweite verschwommen, meistens aber hier auch nur eine Empfindung; erst von 0,8 cm aufwärts werden zwei gleichzeitige Empfindungen angegeben. An der radialen Fläche des zweiten Fingers können die Empfindungen nur bei 2 cm Spitzendistanz sicher auseinander gehalten werden. — Der Nadelstich ist, sowohl am Stumpf wie am zweiten Finger, bei stärkerem Nadeldruck brennend, äußerst unangenehm, unsicher, diffus, bei schwächerer Reizung typisch juckend; wenn auch die Nadel manchmal punktuell, stichartig wirkt, breitet sich die Empfindung im nächsten Augenblick diffus aus, wird unsicher und derart peinlich, daß der Pat. gezwungen ist, mit der anderen Hand zu drücken oder zu reiben. Das Juckpulver ist unwirksam.

Wir haben hier einen Fall vor uns, den man mit den oben beschriebenen hypalgetischen Zuständen, bei welchen der Nadelstich keinen Schmerz, aber Jucken verursacht, vergleichen kann. Nur war dort allein der Schmerzsinn beeinträchtigt, hier ist auch der Tastsinn in Mitleidenschaft gezogen; hier hat die Noxe einen peripheren Sitz, die Bahnen der Schmerz- und Tastapparate sind noch nicht auseinandergegangen. Hier wie dort ist die Reizschwelle erhöht, so daß der im Verhältnis schwache Juckpulverreiz sie nicht erreichen kann. Die Juckfähigkeit ist dennoch nicht erloschen, höhere Schmerzreize lösen

[1]) Goldscheider betrachtet diese beiden Arten der Sensibilität als die Funktion verschieden weit entwickelter Endapparate ein- und desselben Systems; diese abweichende Auffassung berührt nicht unsere Erörterung.



noch Jucken aus. Aus dem Versuch 5 ersehen wir aber, daß, wenn der Reiz noch weiter verstärkt wird, auch die Empfindung sich steigert, und zwar ohne nachweisbare Qualitätsänderung. Der „brennende, unangenehme, diffuse" d. h. der protopathische Schmerz ist nur eine Steigerung des Juckens; eine sichere Grenze zwischen Jucken und protopathischem Schmerz zu ziehen, ist unmöglich. Dieser Übergang des Juckens in den starken protopathischen Schmerz kommt normalerweise nicht vor; er kann nicht vorkommen, weil die intensivere Empfindung sich immer mit dem epikritischen Schmerz vermischt und meistens von diesem verdrängt wird. Experimentell können wir sie aber hervorrufen, und dann ist es nur Sache der Willkür, ob wir sie als brennenden, unsicheren usw. Schmerz oder als starkes Jucken bezeichnen.

Der starke protopathische Schmerz zwingt ebenso wie das Jucken zum Kratzen. Die zum protopathischen Zustand gebrachte Haut wird aber nutzlos gekratzt. Eine Befriedigung bringt das Kratzen nur dann mit sich, wenn die Hautsensibilität intakt ist, so daß sie auch epikritischen Schmerz vermitteln kann. Den epikritischen Schmerz, die räumlich und zeitlich scharf umgrenzte Stichempfindung nimmt ein jedes höhere Lebewesen instinktiv gern in Kauf, da es mit seiner Hilfe die unangenehme Empfindung des protopathischen Schmerzes verdrängen kann.

Unter diesem Gesichtswinkel betrachten wir das Jucken als einen schwachen protopathischen Schmerz.

Zusammenfassung:

Die Juckempfindung ist eine Funktion des physiologisch und pathologisch einheitlichen Schmerzapparatkomplexes. Sie ist unabhängig vom Tast- und scheinbar vom Temperatursinn. Sie ist eine schwache protopathische Schmerzempfindung. Bei Verstärkung des Juckreizes geht das Jucken ohne Qualitätsänderung in den stärkeren protopathischen Schmerz über. Die Empfindung unterscheidet sich nur vom epikritischen oder vom gemischten, nicht aber vom protopathischen Schmerz. Das Kratzen ist eine Verdrängung des protopathischen Schmerzes durch den epikritischen Schmerz.

Literatur.

(Es werden nur diejenigen Arbeiten angeführt, die sich mit dem Verhältnis zwischen Juckempfindung und der übrigen Hautsensibilität befassen.)

Alrutz, Skand. Arch. f. Physiol. **20**, 371. 1908 (Literatur!). — Goldscheider, Zeitschr. f. klin. Med. **74**, 270. — Head, Rivers, Sherren, Brain **28**, 99. 1905. — Head, Sherren, Brain **28**, 116. 1905. — Kiesow, Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorg., Abt. I u. II, **33**, 401. 1903. — Thöle, Neurol. Centralbl. **31**, 610. 1912. — Thunberg, Nagels Handb. d. Physiol. **3**, 695. 1905. — Török. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorg., Abt. I u. II, **46**, 23. 1907.



Über Veränderungen des Blutbildes beim Haarausfall nach allgemeinen Krankheiten.

Von

Dr. **Hans Reinhard Eichelbaum.**

(Aus der Krankenstation des Städtischen Obdachs in Berlin [dirigierender Arzt Prof. Felix Pinkus].)

(Eingegangen am 17. November 1921.)

Bestimmte allgemeine Krankheiten hinterlassen auf kürzere oder längere Zeit in der äußeren Bedeckung und ihren Anhangsgebilden Marken. Die Haut, die Haare, die Nägel lassen während der Krankheit und Rekonvaleszenz sowie noch längere Zeit nach derselben Merkmale in morphologischer, anatomischer und physiologischer Beziehung erkennen.

Die Ursachen liegen in einer Störung des Stoffwechsels während der krankhaften Einwirkung, sei es nun durch Toxine oder andere Noxen bekannter oder unbekannter Art. Diese bewirken in gleicher Weise eine Atrophie, so daß der Eiweißabbau den Ersatz überwiegt. Im einzelnen wäre es erforderlich, das Gemeinsame dieser Erkrankungen zu erforschen, die solche Veränderungen der Haut bewirken —, im speziellen handelt es sich um den noch zu besprechenden Haarausfall — um der Ursache dieser Veränderungen näherzukommen.

Unter den Begriff der Allgemeinkrankheiten fallen in erster Linie die Infektionskrankheiten akut fieberhafter Art. Ferner auch solche, die, wenn auch nur subfebril, mit Magen- und Darmstörungen einhergehen; dann auch chronische Krankheiten, wie die Tuberkulose und in besonderer Form die Syphilis. Schließlich zählen hierzu Stoffwechselkrankheiten und Geschwulstkachexien, besonders solche, welche Störungen der inneren Sekretion bewirken, wie Basedow und Myxödem. Letzteren ähnlich, aber auf unbekannter Grundlage, sind gewisse Arten totaler Alopecien. Ferner treten ähnliche Erscheinungen auf neurotischer Grundlage auf infolge von Sklerodermie, vasomotorischen Störungen und Nerventraumen. Auch sind totale Alopecien nach Nervenschock beobachtet. Durch bestimmte Gifte, wie durch Thalliumacetat, Abrin- und Diphtherietoxin und viele andere Gifte und Bakterien, lassen sich experimentelle Haarausfälle ähnlich der Alopecia areata erzeugen.

Letztere wie auch der gewöhnliche, seborrhoische Haarausfall entstehen aus noch völlig unbekannter Ursache. Sind nun die Schädlichkeiten akute, so ist auch die Veränderung der Haut mitsamt ihren Anhangsgebilden eine plötzliche. Man findet Merkmale, die mit einiger Sicherheit den Zeitpunkt der Krankheit bestimmen lassen. Nicht so bei chronischen Schädigungen, besonders bei Lues und Tuberkulose. Hier findet sich eine Zustandsänderung vor, aber gemäß der längeren Dauer des Leidens ist eine Zeitbestimmung nicht möglich. Was kann nun allen diesen Krankheiten, die dieselben Erscheinungen an der Haut hervorrufen, gemeinsam sein? Es ist nichts anderes denkbar als ein toxisches Agens. Aber alle möglichen, bekannten und unbekannten Toxine verschiedenster Art haben denselben Effekt. Indessen lassen sie sich nicht auf die einfache Formel des enthaarenden Toxins bringen. Die im speziellen enthaarende Wirkung kann also nicht die spezifische Eigenschaft einer Bakterienart, wie etwa der der Pneumonie, des Typhus, der Influenza oder des Scharlachs, sein. Als Gemeinsames könnte hier gut das Fieber mit seinem starken Eiweißverlust angesehen werden. Aber trotz hohen Fiebers wirken diese Toxine auch nicht auf jeden Kranken enthaarend. Es muß also zu der Wirkungsart des Bakteriengiftes noch eine besondere individuelle, konstitutionelle Komponente hinzukommen, je nach der besonderen Veranlagung des einzelnen. Heutzutage, wo die Humoralpathologie in moderner Form auf physiologischem und physiologisch-chemischem Wege sowie mit Hilfe der Immunitätsforschung der Säftebildung und Säfteverteilung näherzukommen beginnt, bezieht man konstitutionelle Störungen auf alle möglichen Organe, je nach der Wirkung, die deren Ausfall oder Reizung zeigt, und bezeichnet die Störungen des Säftegleichgewichtes als solche der inneren Sekretion. Zu den Organen der inneren Sekretion zählen sämtliche Organe des Körpers. Keines ist davon bis jetzt als einzige Ursache des Fiebers erkannt. Bei Dysfunktionen einiger, wie der Thyreoidea, der Hypophyse, der Genitaldrüsen und auch des sympathischen Systems, treten Veränderungen der Haut und der Haare auf. Zur Erkennung innersekretorischer Störungen am Lebenden haben wir gewisse Mittel: das Adrenalin am Auge, die Jodreaktion beim Kropf und Basedow; die Wirkungsweise gewisser organotherapeutischer Präparate bei Idiotismus, Athyreoismus, Zwergwuchs, Schwangerschaft, des Milzextraktes auf den Darm, des Hypophysenextraktes auf den Uterus u. a. m. Aber bei den meisten Sekreten wissen wir noch nicht, wie wir ihre Vermehrung oder Verminderung am lebenden Organismus erkennen sollen. Da es in der Natur des Allgemeinleidens liegt, sich auf den ganzen Organismus zu erstrecken, so ist im Analogieschluß anzunehmen, daß auch an den übrigen Organen sich Merkmale der stattgehabten Einwirkung finden müßten.



Doch können wir den Zustand innerer Organe nach einer akuten Krankheit rein morphologisch nicht beobachten, außer auf dem Sektionstisch. Hier bleiben nur die physiologischen Methoden der Sekret- und Exkretuntersuchungen übrig.

Am naheliegendsten und vielversprechendsten ist es, das Organ zu untersuchen, welches überall hinkommt, die Sekrete oder meisten Zellen mit sich führt und sie an Stelle des Bedarfes verteilt: das Blut. Das Blut wird in erster Linie durch die Allgemeinkrankheiten geschädigt und wird zum Träger verschiedenartiger Noxen; es erleidet auch selbst in physikalischer, chemischer und morphologischer Beziehung Veränderungen während der Krankheit sowie in der Rekonvaleszenz.

Chemisch-physikalisch ist eine Untersuchung desselben schwer, zeitraubend und erfordert eine große Apparatur. Leicht hingegen ist es, mikroskopisch die corpusculäre Zusammensetzung des Blutes, das Blutbild, zu untersuchen. In der Hoffnung, eine Veränderung des Blutbildes in der Zeit zu finden, in der die noch zu erörternden Erscheinungen der Haut, speziell aber der Haare, auftreten, unternahm ich es, dasselbe bei Haarausfällen zu untersuchen.

In Kürze zunächst einiges über die Veränderungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde durch Krankheitseinwirkungen.

Unter dem Einfluß akuter Schädigungen erhält in erster Linie der Nagel sein Merkmal, die „Beauschen Querfurchen". Dieselben zeigen sich nach akuten Erkrankungen aller Art. Also z. B. nach Scharlach, Masern, Diphtherie, Angina, Typhus, Pneumonie, Grippe, Ruhr usw. Ferner nach akutem Magendarmkatarrh, Gelenkrheumatismus, Endokarditis, Sepsis, aber auch nach Geistes- und Nervenkrankheiten. Die Querfurchen können auch nach Hunger und längerem Aufenthalt in einem stark salzigen Seebad, nach Wechseln des Berufes, nach schwerer Examensarbeit, nach dem Militärdienst und nach Vergiftungen auftreten. Auch örtliche Verletzungen und Paronychien führen dazu. Man sieht also, daß die Nägel ein äußerst feines Reagens auf Einwirkungen aller Art sind. Daher war auch das erste Kriterium, das meine Fälle zeigen mußten, die Querfurchen der Nägel, deren Abstand von dem hinteren Falz ich maß. Da aber zur Zeit sich die Querfurchen vielfach ohne anamnestischen Krankheitsbefund, vielleicht infolge Arbeitswechsels, häufiger Streiks oder Besserung der Ernährung finden, so fragte ich erst, um eine der obigen Ursachen auszuschließen, nach einer etwa vorangegangenen Krankheit. Sodann untersuchte ich auf Haarausfall und fertigte erst dann die erforderlichen Blutausstriche an.

Die Furchenbildung muß an den Nägeln sämtlicher Finger, zumindest aber am Zeigefinger- und Daumennagel deutlich erkennbar über die Breite der Nagelplatte ziehen und an beiden Händen sym-



metrisch vorhanden sein. Auch am Großzehennagel soll sie stets vorhanden sein. Da derselbe am längsten und dicksten ist, prägt sie sich hier sogar am deutlichsten aus und bleibt am längsten erhalten. An den übrigen Zehennägeln sind die Furchen selten einmal zu beobachten. Dem Grade nach sind die Furchen sehr verschieden. Bald finden sich nur der Lunula parallele hellere Streifen, bald angedeutete Furchen, bald vertiefen sie sich durch die ganze Dicke des Nagels. Am besten sind die Furchen tastbar, häufig sogar, wenn sie nicht sichtbar sind. Mitunter kommt es sogar zur vollkommenen Kontinuitätstrennung, wie ich es selbst dreimal zu beobachten Gelegenheit hatte. Der alte Nagel zeigte eine graugelbliche Farbe und bedeckte zum Teil einen dünnen, rötlich schimmernden, jungen Nagel. Alle 3 Fälle betrafen Kinder (Scharlach, Typhus, Diphtherie) und jedesmal die Zeigefinger zweimal doppelseitig (Scharlach und Diphtherie). Dies ist leicht erklärlich, da bei Kindern überhaupt der Nagel dünner und kürzer, die Nagelproduktion geringer ist.

Noch heller erscheinen die Furchen 30—40 Tage nach Ablauf der Erkrankung, rücken entsprechend dem Nagelwachstum um 0,1—0,2 mm pro die gegen den freien Rand vor, an welchem sie nach 5—6 Monaten anlangten. Eine Selbstbeobachtung bestätigt diese Zahlen.

Am 18. I. 1920 Ruhr. Am 24. II. 1920 Furchen schon oberhalb der Lunula bemerkt. Am 10. VII. wurden die letzten Reste der Furchen weggeschnitten. Am Nagel der großen Zehe erhielt sich die Furche etwa $1^1/_2$ Monate länger. Nagellänge des Daumens 19 mm. Tage 138. Durchschnittliches Wachstum 19 : 138 = 0,14 mm pro die.

Auf verschiedene Krankheitsreize wie Ernährungsstörungen reagiert also der Nagel mit Atrophie ähnlich wie das noch zu besprechende Haar immer in gleicher Weise, so daß man zwar retrospektiv auf eine Krankheit schließen, sogar deren Zeitpunkt berechnen, aber nie ihre Art bestimmen kann.

Nächst den Veränderungen der Nägel sind es besonders solche der Haut, die das Augenmerk auf sich ziehen. Nach dem Ablauf akuter Erkrankungen finden sich Erscheinungen an der äußeren Haut. Sie bestehen in einer Abschilferung des Epithels von den kleinsten Schuppen bis zu den größten Lamellen. Es tritt eine mehr oder weniger vollständige Mauserung und Erneuerung der Epidermis ein. Die Cutis ist faltig, zeigt verminderten Turgor, verringerte Elastizität, sie ist relativ flüssigkeits- und fettarm; ihre Oberfläche macht den Eindruck größter Trockenheit, fühlt sich rauh und rissig an und läßt sich in Falten legen. Die Farbe der Haut spielt je nach dem individuellen Pigmentgehalt von der Elfenbeinfarbe mehr oder weniger ins Gelbliche. Doch, da eine Reparation der Haut von innen heraus bald erfolgt und sie ihre frühere Beschaffenheit wiedergewinnt, entgeht dieser Zustand leicht der Aufmerksamkeit.



Am markantesten sind aber die Veränderungen der Haare durch die meisten Krankheiten, besonders aber der akuten. Diese Krankheiten bestehen im wesentlichen in zwei verschiedenen Erscheinungen: der akuten Haarverdünnung und dem akuten Haarausfall.

Der Haarwechsel ist beim Menschen kontinuierlich. Ihre Lebensdauer beträgt nach Joseph etwa 5—8 Jahre, ihre Zahl je nach Farbe 30—150 000, danach der tägliche Haarwechsel, berechnet nach Joseph:

	Zahl	Lebensdauer	8 Jahre	6 Jahre	5 Jahre
rote	30 000	danach der tägl.	10,3	13,7	16,4
braune	100 000	Haarwechsel	34,2	45,7	54
blonde	150 000	berechnet	51	68,5	82

im Mittel also $\frac{100000}{(6-5)\,365} = 45{,}7-54 = 50$ Haare.

Exner berechnete 228 000 Haupthaare, was bei einer Lebensdauer von 5—6 Jahren einem täglichen Haarwechsel von 104—125 entspräche. Diese Zahl ist viel zu hoch gegriffen, während die von Joseph berechnete etwa meinen Beobachtungen entspricht. Ich selbst zählte bei roten Haaren an 4 Tagen hintereinander (8, 11, 5, 13) an ausgekämmten und gebürsteten Haaren. Auch bei einer brünetten Person kam ich während 8tägiger Zählung auf durchschnittlich 8 Haare täglich. Addiert man hierzu die während 24 Stunden unbeobachtet gebliebenen Haare, so kommt man auf obige Zahlen. Der tägliche Haarwechsel beträgt also etwa 20—30 Stück, einen Haarverlust, der die Zahl 50 überschreitet, muß man als Haarausfall, Defluvium capillitisi bezeichnen. Durch den täglichen Haarwechsel bleibt die Summe der Haupthaare stets gleich; es fehlt daher beim Menschen der Sommer- und Winterpelzwechsel der Tiere, die Mauserung. Nur ausnahmsweise werden daher von F. Pinkus, Leuwenhook, Ledermann Fälle einer Alopecia intermittens gemeldet.

Durch eine Reihe von Krankheiten erleidet aber der beständige Haarwechsel eine Unterbrechung. Es kommt zum Haarausfall, vergleichbar der physiologischen Mauserung der Tiere.

Der Haarausfall, den allein wir als einen akuten bezeichnen, tritt nach schweren, akuten allgemeinen Leiden ganz plötzlich binnen kurzer Zeit, 2—3 Monate nach dem Fieber ein, da dann die jungen Haare eine solche Größe erreicht haben, daß das Kolbenhaar gelockert und herausgestoßen wird. Durch die Krankheit ist der gewöhnliche Turnus des menschlichen Haarwechsels unterbrochen; gleichzeitig sterben eine große Zahl ungleichaltriger Haare ab; ebenso gleichzeitig oder doch fast zur selben Zeit regeneriert sich die gleiche Zahl von Haaren. Es findet also eine mehr oder weniger vollständige Mauserung statt.

Nicht so lange bekannt ist die zweite Erscheinung, die als Zeichen einer akuten Erkrankung noch lange Zeit nach der Erholung an den



Haaren gleichsam als Marke bestehen bleibt, die akute Haarverdünnung, die zuerst von Pohl mit Hilfe des polarisierten Lichtes (1886) beobachtet und von Matsuura in seiner bekannten Arbeit bestätigt worden ist („Die Dickenschwankungen des Kopfhaares des gesunden und kranken Menschen"). Wenn man zunächst festhält, daß das gesunde Haar nur im Anfangsteil beträchtlich von etwa $5\,\mu$ in $2-6$ cm auf $40-50\,\mu$ (an Dicke) zunimmt, dann über $40-50$ cm konstant an dem gewonnenen Dickendurchmesser festhält — die physiologische Breite der Dickenschwankung beträgt $^3/_{1000}$ der Dicke pro Millimeter —, um gegen Lebensende sich nur langsam zu verjüngen und aufzuhellen, so kann man bei einem durch akute Krankheit geschädigten Haar zunächst konstant eine Verdünnung feststellen. Da sich krankhafte Ereignisse nur an lebenden Gebilden markieren können, kann diese Verdünnung natürlich nur an einem wachsenden Papillarhaar gesehen werden. Andererseits darf der Krankheitsreiz auch nicht zu stark sein, sonst stirbt das Haar in oben geschilderter Weise akut ab, verdünnt sich plötzlich, wird zum Kolbenhaar, cheveu massué. Zu solchen werden sowieso schon durch schwächere Reize alle Haare, bei denen, da sie ihrem Ende entgegengehen, die physiologische Verdünnung schon begonnen hat, aber nun brüsk beschleunigt zum vorzeitigen Absterben der Haare führt. War der Reiz aber nicht zu stark, so erholt sich das jugendliche Haar und erreicht seine alte Dicke wieder. So zeigt sich die akute Haarverdünnung als eine Einkerbung oder Narbe.

Da aber die Wachstumsgeschwindigkeit des Haares konstant und bekannt ist (0,3—0,5 mm pro die), so haben wir in dieser Einschnürung eine Zeitmarke von so großer Wichtigkeit, daß wir nach Matsuura imstande sind, „durch Messung eines einzigen Haares eines Menschen oder eines Leichnams auf die Existenz einer Krankheit und deren Dauer einen Rückschluß zu machen". Im Gegensatz zu Pohl-Pincus, der eine Konstanz der Einschnürung nicht finden konnte, dagegen aber besonders die Veränderungen der Haarrinde und des Markes betonte, konstatierte gerade Matsuura mit vollem Recht die größte Regelmäßigkeit der Einschnürungen.

So viel sei im allgemeinen Teil über den akuten Haarausfall und die akute Haarverdünnung gesagt. Was die speziellen Formen des symptomatischen Haarausfalles bei Lues, der Alopecia areata u. a. m. betrifft, so werde ich diese noch im speziellen Teil bei der Untersuchung des Blutbildes besprechen.

Bei jeder Allgemeinkrankheit sind Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes vorhanden. Die vollständige Untersuchung des Blutes in bakteriologischer, serologischer, biologischer, chemischer und physikalischer Beziehung erfordert einen großen wissenschaftlichen Apparat, wie er dem einzelnen Untersucher kaum zur Verfügung steht.



Dagegen haben wir in der mikroskopischen Untersuchung des Ausstrichpräparates eine sehr leicht durchführbare Methode, um Veränderungen in der cytologischen Zusammensetzung des Blutes nachzuweisen und damit die Reaktion des Knochenmarkes und des lymphatischen Systems auf Reize jeglicher Art zu studieren. Wenn wir bei der Untersuchung des Blutbildes akuter Haarausfälle etwas Gemeinsames finden, so werden wir der Pathogenese dieser Erscheinung immerhin etwas näherkommen. Wir werden annehmen können, daß ein trophisches Zentrum innerer Sekretion, dessen Störung durch Einflüsse verschiedenster Art den Haarausfall bewirkt, in gleicher Weise das Blutbild verändert.

Während die Anhangsgebilde der Haut erst in den Zellkomplexen pathologische Abweichungen darbieten, zeigt das Blut häufig schon in einer einzelnen Zelle seiner erythrocytären oder leukocytären Komponente Veränderungen. Scheinen aber auch die Zellen an sich normal zu sein, so ergibt doch häufig eine Zählung der Leukocyten und eine Differentialzählung der leukocytären Komponente noch bedeutungsvolle Veränderungen des Mengenverhältnisses der einzelnen Bestandteile. Auf das beste kann man stets aus dem bestehenden Blutstatus auf den Zustand der blutbereitenden Organe schließen. Ich beschränkte mich darauf, die quantitativen und qualitativen Verschiebungen im Blutausstrichpräparat bei Haarausfall nach dem Schema von Schilling-Torgau festzustellen. Dieser teilt die Gesamtheit der Leukocyten in drei Gruppen: die Granulocyten, die biologisch vom myeoläschen System abstammend die Oxydase- und Peroxydasereaktion geben. Zu diesen rechnen die Neutrophilen, mit den nach dem Kernalter und der Kernform unterschiedenen M-, J-, St- und S-Formen, die Eosinophilen und die Basophilen oder Mastzellen. Die zweite Gruppe umfaßt die Lymphocyten mit ihren Jugend- und Reizformen und die lymphocytären Plasmazellen, die vom lymphatischen System abstammen. Zur dritten Gruppe zählen die großen Mononucleären. Pathologische Formen werden extra gezählt. (Ich bediente mich der panoptischen Färbung nach Pappenheim und der Giemsafärbung, die wohl die besten Präparate ergibt. Von jedem Falle färbte ich 2—4 Präparate und zählte durchschnittlich auf 500 Leukocyten.) Die Wirkung von Reizen pathologischer Art erstreckt sich erstens auf die Zellmenge einer oder mehrerer oben beschriebener Gruppen, dieselben vermehrend oder vermindernd. Oder die Reize erstrecken sich auf die Form der einzelnen Zelle selbst, indem sie degenerierend wirken oder das Übertreten von Jugendformen hervorrufen. Es wird hierdurch spezifisch das Aussehen der einzelnen Zelle oder die Differentialzahl der Zellart geändert. Die Summe der Veränderungen gibt uns den Typus des Blutbildes.

In erster Linie kamen nun bei der Untersuchung des Blutbildes beim Haarausfall Individuen in Betracht, welche die Frühjahrsgrippeepidemie



1920 durchgemacht hatten. Diese machen also das Hauptkontingent aus. 8—10 Wochen nach der Krankheit, manchmal schon in der 5. Woche, begann plötzlich ein sehr starker Haarausfall. Die Kopfhaut ist diffus und gleichmäßig mit dünnen, jungen Haaren bedeckt, während die älteren regelmäßig ausfallen. Mitunter klagen die Patienten über Hyperästhesien, über empfindliche Stellen am Hinterkopf oder an den Schläfen. Einige haben das Gefühl, als ob ihnen die Haare weh tun, bei anderen besteht starke Berührungsempfindlichkeit der Kopfhaut. Beausche Linien der Nägel sind stets vorhanden. Bei 52 Patienten ergaben sich folgende Blutbilder, die ich hier tabellarisch geordnet wiedergeben will.

In der ersten Rubrik verzeichnete ich die laufende Nummer, in der zweiten den Namen und die eventuell hinzutretende Komplikation, in der dritten den Zeitpunkt, bis zu welchem die Krankheit zurücklag.

In der vierten Kolonne bedeuten die großen Zahlen die gefundenen Werte der neutrophilen Leukocyten auf hundert berechnet. Die mitunter hinzugefügten kleinen Zahlen zeigen den Anteil der verschiedenen Kernformen an dem neutrophilen Blutbild, und zwar die vier Haupttypen: die Myelocyten, Metamyelocyten, Stabförmigen und Segmentkernigen, die M-, J-, St- und S-Formen von Schilling-Torgau. Die nächste Reihe zeigt die Prozentzahl der Lymphocyten, die kleineren Ziffern dahinter die gefundenen großen und kleinen Formen. Die folgenden Kolonnen geben die Zahl der Monocyten, Eosinophilen und basophilen Zellen an. In der letzten Reihe stehen Bemerkungen über den beobachteten Haarausfall (HA), bisweilen festgestellte Pohl-Pincussche Marke (PP) und Beausche Querfurche (B).

Das normale Blutbild zeigt durchschnittlich 70% (64—72) Neutrophile, darunter 8% (6—10) stabkernige, 20% Lymphocyten, 7% Monocyten, 2% ($^1/_2$—3) Eosinophile und 1% Mastzellen.

Bei den gesammelten 52 Fällen bei Haarausfall nach Grippe besteht durchschnittlich relative Leukopenie, ohne daß dieselbe aber hohe Grade erreicht. Die Kernverhältnisse der Neutrophilen ergeben nichts Besonderes, abgesehen von einigen ab und zu auftretenden Jugendformen, deren Erscheinen im Blute wohl durch Komplikationen bedingt sein dürfte.

Dagegen finden wir bei der Betrachtung der Lymphocytenwerte durchschnittlich eine starke Lymphocytose mit zahlreichen großen Lymphocyten und abnorm gebuchteten Kernen. Bezeichnen wir alle Lymphocytenwerte über 30% als Lymphocytosen, so zeigen 35 Fälle = 67% eine solche an. Wenn uns ferner Werte von 25—30% den Übergang von den normalen Werten zur Lymphocytose angeben, so kommen noch 14 Fälle = 27% hinzu. Es halten hier also fast alle Fälle an der oberen Grenze der normalen Lymphocytenzahl oder darüber. Von den restlichen 3 Fällen (6%) ist der eine (Nr. 52) mit einer Lues kompliziert,

Nr.	Name und Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Jacobsohn, Grippe	Febr. vor 3 Mon.	40 (0, 1, 6, 45)	54 (6, 48)	2 (1, 1)	2,5	2,5	HA +++, Pohl P. Marke +, Beau 0,9 über Nagelmitte
2	Frl. Marx, März 4 Tg. Grippe	vor 2 Mon.	52 (1, 4, 7, 40)	48	+	2	—	HA +, PP +, Beau + +
3	N. N., Grippe	vor 3 Mon.	46	42	3 (2, 1)	9	—	HA +, leicht. Defluv., B + deutlich
4	Jaspari, Januar Grippe	vor 4 Mon.	Kernverschiebung nach l. 53 (3, 8, 9, 30)	43	1	5	1	B + 0,9
5	Meusbruck, Grippe	vor 1½ M.	55 (0, 0, 12, 43)	40 (2, 38)	3	2	—	B + 0,2
6	Mühlmeister, Grippe	vor 1½ M.	57 (0, 0, 11, 46)	40 (1, 39)	2	1	—	HA +, PP + +, B
7	Frl. S. Schmidt, Dez.—Febr. 2 × Grippe	vor 3 Mon.	57 (0, 0, 8, 49)	39 (4, 35)	1 + +	3	—	HA ++++ außerordentlich stark, so daß der ganze Hinterkopf teilweise kahl, PP +++, B + 0,5
8	N. A., 29 Jahre, Grippe	Febr. vor 3½ M.	54 (0, 0, 8, 46)	39 (3, 36)	3	3	1	HA ++, PP +, B + 0,6
9	Drogt, 46 Jahre, Febr. Grippe	vor 3 Mon.	54 (0, 0, 8, 46)	38 (4, 34)	5 (2, 3)	3	—	HA +, PP +, B + 0,9
10	Rackow, Dez. Grippe	April vor 4 Mon.	54	38	4	3	1	HA gering ±, 2 × B + 0,2 + 0,9
11	Wienstruck, 34 J., Grippe	vor 3 Mon.	51 (0, 3, 7, 41)	38 (6, 32)	3 (2, 1)	7	0,5	HA +, 2 × B + 0,5 + 0,8
12	H. B., 13 J., Grippe	vor 3 Mon.	58 (0, 0, 9, 49)	37 (1, 36)	4 (2, 2)	1	—	HA +, B 0,6
13	Lehmann, 57 Jahre, Ca + Grippe	vor 4 Mon.	55 (0, 2, 20, 59)	37 (1, 36)	4 (2, 2)	3	1	HA ++, B + 0,8
14	Boeter, 2 × Grippe	vor 2 Mon.	54 (0, 3, 11, 40)	37 (7, 30)	2	3	4	2 × B + 0,3 + 0,5
15	Gerlach, Grippe + Pleuritis + Nephritis	vor 6 Mon.	57	37	1	3	1	HA +, 2 × B + 0,6 + 0,8
16	H. N., 33 J., Grippe	vor 4 Mon.	60 (0, 1, 10, 45)	36 (1, 35)	3	1	—	B + 0,7
17	Gruß, Grippe (Aortenlues)	vor 3 Mon.	60 (0, 0, 9, 51)	36 (4, 32)	2	2	—	HA + kahle Stellen, PP +, B +
18	Schulz, Grippe	v. 2 M.	52 (0, 2, 6, 44)	36	6 (3, 3)	5	1	B +

Nr.	Name und Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
19	Thill, Grippe (Leberlues)	vor 3 Mon.	62 (0, 0, 8, 54)	35 (7, 28)	2	2	1	HA + kahle Herde. 2 × B + 0,3 + 0,5
20	Bergmann, Gripp	v. 3 M.	59 (0, 2, 10, 47)	35 (5, 30)	4 (2, 2)	2	—	HA +, B + 0,7
21	Bothe, Gripp	v. 5 M.	55 (0, 1, 6, 46)	35 (3, 32)	4 (2, 2)	4	1	HA ++, B 3 ×
22	Lenz, 27 Jahre, Grippe (Lues)	vor 4 Mon.	57 (0, 0, 6, 51)	34	5	3	1	AA ++++, B ±
23	Boesel, 24 Jahre, Grippe	vor 3 Mon.	57	34	6	2	1	HA +++, PP ++ 2 × B + 0,5 + 0,8
24	Teichmann, Grippe	v. 4 M.	53 (0, 0, 2, 51)	34	7	4	2	HA +, B +
25	Springer, 31 Jahre, Grippe	vor 4 Mon.	58 (0, 0, 7, 59)	33 (1, 32)	4 (2, 2)	4	1	HA +, B + 0,9
26	Mitras, Grippe (Herzfehler)	vor 2 Mon.	64	32	3	1	—	HA ++++ sehr stark diffus. Defluv., B 0,3
27	Lau, Grippe	vor 2 Mon.	59 (0, 2, 5, 52)	32 (2, 30)	7 (4, 3)	3	1	HA ++, 2 × B + 0,3 + 0,6
28	W. B., 24 Jahre, Grippe	vor 3 Mon.	62 (0, 1, 7, 54)	32 (2, 30)	3	2	—	HA ++, PP ++ B + Nagelmitte
29	Warmann, Grippe (+ Malaria)	vor 3 Mon.	51 (**0, 6, 16, 38**)	32 (6, 26)	15 (7, 8)	1	1	HA —, B +
30	R. Schmidt, Grippe	v. 3 M.	61 (**2, 6, 15, 38**)	31	5 (4, 1)	3	—	HA —, B +
31	L. B., Grippe	v. 4 M.	62	31	2	5	—	HA —, B +
32	R. S., Grippe	vor 3 Mon.	63 (0, 1, 5, 57)	31	2	3	2	HA ++, PP ++ B + 0,7
33	Damig, 23 Jahre, Grippe	vor 3 Mon.	63 (0, 0, 7, 56)	31 (3, 28)	2	3	1	HA +++, PP ++ B + 0,7
34	Esse, Grippe	v. 3 M.	63 (0, 2, 10, 51)	31 (5, 26)	3	2	1	HA +, B + 0,8
35	Bernhard, Grippe (+ Bronchopn).	vor 3 Mon.	61	30	8	1	1	HA —, B + 0,9
36	F. A., Grippe	vor 3 Mon.	63 (0, 1, 9, 53)	30 (6, 24)	3 (1, 2)	3	1	HA ++, Haare im Anfang hell, dann pigmenthaltig. PP ++ B +
37	Busch, Grippe	vor $1^1/_2$ M.	59 (0, 0, 19, 40)	30 (4, 26)	5	4	2	HA +, B +
38	N. A., Grippe	v. 5 M.	65 (0, 2, 10, 53)	29 (1, 28)	4	1	1	HA +, B +
39	L. B., Grippe	v. 3 M.	62	29	7 (3, 4)	2	—	HA ++ b. Stirnparti B + 0,7 Nagelbuck
40	R. S., Grippe	v. 2 M.	61	29	4 (2, 2)	6	—	HA +++, B + 0,6
41	M. B., Grippe	v. 3 M.	64	29	4 (3, 1)	3	—	HA ++, B + Nagelmitte
42	L. W., Grippe	v. 2 M.	66	29 (6, 23)	2	2	1	HA +, B ++



Nr.	Name und Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
43	Ziebach, 52 Jahre, Grippe	v. 2 M.	64 (0, 0, 10, 54)	29 (6, 23)	3	3	—	HA +, B + 0,4
44	R. C., 76 Jahre, Grippe (Kachexie)	v. 2 M.	64 (0, 0, 8, 56)	28	4	3	1	HA ++, B + über Mitte
45	Schlie, 35 Jahre, Grippe	v. 2 M.	68 (0, 0, 9, 57)	28 (4, 24)	3 (2, 1)	1	—	HA +, B + 0,4
46	Schunke, 71 Jahre, Grippe	v. 2 M.	60 (0, 0, 9, 51)	27 (6, 21)	3	10	—	HA ++, B +
47	Becher, 12 Jahre, Grippe (Pleurit.)	v. 3 M.	67 (0, 2, 11, 54)	27 (3, 29)	4	2	—	HA +, B ++
48	N. N., Grippe	v. 2 M.	68	27	4 (3, 1)	1	1	HA ±, B + 0,7
49	Engelmann, Grippe	v. 5 M.	72 (0, 0, 9, 63)	25	1	1	1	HA ++, B ++
50	Wolff, Grippe	v. 2 M.	72 (**5, 9, 11, 47**) Verschieb. n. l.	20 (4, 16)	5 (1, 4)	2	1	HA +++, PP ++, B + 0,5
51	K. D., Grippe (Bronchopn.)	vor $1^1/_2$ M.	73 (0, 1, 7, 63)	19 (3, 16)	4	3	1	B + Nagelmitte
52	R. M., Grippe	v. 5 M.	79	8	13 (10, 3)	—	—	HA +, B + 1,0

die Grippe liegt schon 5 Monate zurück, und es ist daher zweifelhaft, ob der Haarausfall überhaupt durch dieselbe bedingt ist. Fall Nr. 50 zeigt anscheinend normale Werte; es fehlen auch alle näheren Angaben über eine Komplikation; aber aus der starken Kernverschiebung der Neutrophilen, eine erhebliche Einschwemmung von Jugendformen ins Blut, kann man zweifellos auf das Vorhandensein einer Komplikation, etwa einen Absceß, schließen. Der 3. Fall (Nr. 51) zeigt als Komplikation eine Bronchopneumonie. Die Monocytenwerte sind mit Ausnahme von 2 Fällen normal (Nr. 52 und 29). Im Fall Nr. 29 könnte dies durch eine komplizierende Malaria bedingt sein. Erhöhte Werte der Eosinophilen (über 3%) fand ich in 6 Fällen. Da es sich hier aber nie um erhebliche Werte handelt, andererseits die Ursachen davon aber mannigfaltige sind (ich erinnere nur an Helminthiasis, Asthma, Hautkrankheiten wie Ekzeme, Gonorrhöe, Neuropathie, Rekonvaleszenz usw.), so erübrigt es sich darauf einzugehen. Vermehrte basophile Zellen sind aus unbekannter Ursache im Fall Nr. 12 gefunden worden.

Während der Grippe besteht nach „Hildebrandt" eine leichte Leukocytose, in der Rekonvaleszenz starke Lymphocytose. Kroner stellte eine starke Leukopenie und bei günstigem Verlauf dann eine progressive Vermehrung der Eosinophilen und Lymphocyten fest. Nach Alder besteht während der Grippe Leukopenie und Lymphocytenverminderung. Dieselbe ist am stärksten am Tage der Entfieberung. Am 4. und 5. Tage danach finden sich normale Werte, dann bis zum

8. Tage Lymphocytose mit vermehrten Plasmazellen; vom 10. Tage geringe Leukocytose, die in den normalen Blutbefund übergeht. Wir müssen bei unseren Fällen bedenken, daß der Körper schon wieder erstarkt, das Stadium der Rekonvaleszenz überschritten hat, wenn $2^1/_2$ bis 4 Monate nach der Krankheit der Haarausfall eintritt. Es müßten demnach schon normale Blutwerte vorhanden sein, zumal die Eosinophilie der Rekonvaleszenz ja auch schon geschwunden ist. Bevor ich aber auf die Bedeutung dieser so spät nach der Erkrankung noch auftretenden Lymphocytose im Zusammenhang mit dem Haarausfall eingehe, will ich noch einige Blutbilder bei Haarausfällen nach anderen Krankheiten bringen.

Zunächst einige solche nach Erkrankungen der Atmungsorgane. Die Resultate unterscheiden sich nicht wesentlich von denen des grippösen Haarausfalles. Von diesen 12 Fällen sind 4 Pneumonien, 2 Pleuri-

Erkrankungen der Atmungsorgane.

Nr.	Name und Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Eil, Bronchitis	v. 3 M.	55 (**8, 8, 4, 45**) Verschiebung	38 (3, 35)	5 (3, 2)	2	+	HA +, B ++
2	Bretag, Bronchopneumonie	v. 3 M.	53 (**2, 4, 14, 33**)	34 (11, 23)	11 (4, 7)	2	—	HA ++, B 0,9
3	Kuhnert, 20 Jahre, Pneum., Pleuritis	v. 2 M.	3a) 55 (8, 47) 3b) 54 (2, 52)	30 (6, 24) 34	4 3	8 3	3 3	HA +, B +
4	Holtkemper, Pleuritis	v. 3 M.	62 (4, 58)	31 (4, 27)	5 (4, 1)	3	—	HA ±, 2 × B 0,2 + 0,7
5	Freimark, Bronchitis	v. 3 M.	59 (1, 8, 50)	31	4	3	3	HA, 3 × B 0,5 + 0,6 + 0,9
6	Munter, doppelseitige Pneumonie	v. 2 M.	46	31	9 (6, 3)	14	—	HA +++, PP +, B Nagelmitte
7	Moratz, 21 Jahre, Bronchitis	vor $1^1/_2$ M.	66 (2, 8, 56)	30	3	+	1	HA +, PP +, B +
8	Schulze, 45 Jahre, Bronchit., Grippe	v. 2 M.	66 (6, 10, 50)	30	3	—	1	HA +, PP +, B +
9	Hegermann, 60 J., Pneum., Nephrit.	vor $1^1/_2$ M.	66 (1, 6, 60)	27	5, 5	1,5	—	HA ++, PP +, B +
10	Vaupel, Pleuritis	v. 4 M.	69 (13, 56)	27 (3, 24)	2	2	—	HA +, B + 0,9
11	Erler, Stauungsbronchitis	v. 2 M.	68	24	6	2	—	HA ±, B + 0,4
12	Erdmann, Bronchitis und Grippe	v. 4 M.	75 (1, 5, 67)	20	3	2	2	HA ?, B ++
	Man vergleiche eine Pneumonie während der Krise mit 3a) und 3b) (Rekonvaleszenz).							
	Pneumonie, Lk 15800		94 (1, 2, 14, 77)	6	—	—	—	HA —, B —. Lk 15800

tiden, 4 fieberhafte Bronchitiden und 2 Stauungsbronchitiden. Der eine Fall der Pleuritis zeigt eine Lymphocytose, der andere den Übergang dazu. Von den Pneumonien haben 3 eine Lymphocytose, die 4. erhöhte Lymphocytenwerte. Bei Fall Nr. 6 starke Eosinophilie.

Es ist interessant, im Fall Nr. 3 zu beobachten, wie (3a) bei beginnendem Haarausfall noch das typische Rekonvaleszentenblutbild besteht mit erhöhtem Lymphocytenwerte und vermehrten Eosinophilen, wie aber bei bestehendem Ausgleich und noch vermehrtem Haarausfall zwar die Eosinophilie als Zeichen der Rekonvaleszenz verschwindet, dagegen eine Lymphocytose auftritt. Zum Vergleiche hiermit gebe ich noch ein Blutbild während der Krise. — Von den fieberhaften Bronchitiden zeigten 2 erhöhte Lymphocytenzahlen, 2 Lymphocytosen.

Hingegen zeigt die chronische Bronchitis (11, 12) bei Stauung und Emphysem normale Werte. Es war in diesen Fällen der Haarausfall auch fraglich.

Bei dem Haarausfall nach fieberhaften Erkrankungen der Atmungsorgane haben wir also in 60% Lymphocytosen, in weiteren 40% wenigstens erhöhte Lymphocytenwerte.

Was die akute und chronische Tuberkulose für einen Einfluß auf die Haut mit ihren Anhangsgebilden ausübt, ist bekannt. Infolge allgemeiner Anämie kommt es zu Ernährungsstörungen der Haut. Dieselbe wird blaß, fahl und grau, faltig, trocken, spröde und schuppend. Dabei verfärbt sie sich häufig livid, cyanotisch.

Infolge dieses chronischen Leidens kommt es oft nicht zur Bildung der Beauschen Querfurche am Nagel. Vielmehr werden die Nägel spröde und brechen leicht. Sie nehmen cyanotische Verfärbung an und krümmen sich volarwärts, klauenförmig: die bekannte hippokratische Krümmung der meisten Lungenleiden, bei Empyem, Bronchektasien und Herzfehlern.

Auch an den Haaren machen sich degenerative Vorgänge bemerkbar; ganz im Gegensatz zu der volkstümlichen Ansicht, die sich den Tuberkulösen gewöhnlich mit vollem, glänzendem Haar vorstellt, verlieren die Haare ihren Glanz, werden trocken, atrophieren und spalten sich. Sie fallen aus und auch ihre Zugfestigkeit nimmt erheblich ab, wie man es durch Bestimmung der Tragfähigkeit feststellen kann. Frühzeitiges Ergrauen macht sich bemerkbar. Häufig ist hier der Haarausfall auch nicht diffus, sondern erstreckt sich besonders auf den Hinterkopf. Es zeigen sich kleine haarlose Stellen. Pohl-Pincussche Einschnürungen, ebenso wie die Beauschen Furchen wird man wohl nur nach akuten Schüben der Krankheit, oder durch interkurrente Krankheiten hervorgerufen, finden.

Im Blute tritt bei längerer Dauer der Tuberkulose eine Eiweiß-



verarmung, eine Hydrämie, sowie ein verringerter Hämoglobingehalt, eine Anämie, auf. Das Leukocytenblutbild ist im Gegensatz hierzu nach Neubert und v. Limbach normal. Doch findet man bei chronischer Tuberkulose mit Kavernenbildung und geringem Fieber oft Leukocytose. Auch die Tuberkulinkuren bewirken eine akute, aber rasch verschwindende Leukocytose und eine Zunahme der Eosinophilen. Dadurch und häufig durch eitrige Prozesse dürfte eine zu erwartende Lymphocytose leicht verdeckt werden.

Tuberkulose.

Nr.	Name und Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Akute Tuberkulose, Pleuritis, Alter 2 Jahre	Hb. 60 E. 4,68 L. 8700	38	58	6	1	—	B +
2	Akute Tbk., Alter 3 Jahre		55	42	3	—	—	B +
3	Schmidt, 56 Jahre, Lungentuberkul. Grippe, Pleuritis		53 (0, 0, 7, 46)	40	5	—	2	HA +, PP + +. B +
4	Lungentuberkulose, Alter 20 Jahre		59 (0, 3, 6, 51)	34 (5, 29)	+1 Riederf. 1	4	1	HA +
5	Beck, 18 Jahre Tuberk., Lues		63 (0, 0, 9, 54)	30 (4, 26)	6 (3, 3)	1	—	HA + +, + herdförmiger Haarausfall. B + 0,9
6	Schulz, 62 Jahre, Tuberkl., Grippe	vor 3 Mon.	66 (2, 5, 11, 49)	30	2	1	1	HA +, PP + (wohl Grippe), B + -
7	Ak. Tbk., 11 Jahre, mit Fieber	vor 5 Mon.	64 (0, 0, 9, 55)	28 (6, 22)	3	4	1	HA + + + sehr stark. B +
8	Hoffmann, chron. Tbk. m. eiternd. Fisteln, Dilat. cord.	Hb. 65 Er. 4,6 L. 7100	69 (0, 5, 11, 57)	27	3	1	1	HA + +, 2 × B 0.4
9	Lungentuberkulose		67 (0, 2, 10, 55)	27 (7, 20)	2	2	1	HA +, B +. Nägel sehr brüchig
10	Bomberg, chron. Tbk., Grippe v.	vor 2 Mon.	68 (1, 3, 9, 54)	24 (3, 21)	6	2	—	HA + +, B +
11	Meyer, Grippe 2 ×	vor 3 Mon.	74 (0, 1, 16, 57)	23	2	1	+	HA + +, B +
12	Erdmann, 42 Jahre, Tbk., Grippe	vor 2 Mon.	75 (0, 3, 7, 63)	20	3	2	2	HA ?, B + +
13	Felix, Pleuritis, Tuberkulose	Hb. 78 E. 5, L. 10000	75 (0, 0, 8, 67)	20	3	2	—	HA + +, B +



In 13 Fällen, die bei vorhandener Tuberkulose entweder die Beauschen Linien, den Haarausfall oder beides zeigten, wiesen 4 eine starke Lymphocytose, 5 weitere einen Übergang zur Lymphocytose auf. 4 hatten normale Werte. Da 3 von letzteren aber durch eine Grippe, 1 durch Pleuritis kompliziert waren, wird die bestehende Komplikation dies wohl verursacht haben.

Diphtherie.

r.	Name u. Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Erna Rose, 14 J., Diph.	vor 5 W.	56 (0, 0, 7, 49)	38 (2, 36)	2	4	+	B 0,3
	v. 4 Wochen	vor 1 M.	55 (0, 0, 12, 43)	41 (1, 40)	2	2	+	do.
2	W. Hahn, 7 J., Diphtherie	vor 5 W.	40 (0, 0, 6, 34)	40 (8, 32)	3	16	1	HA —, Nagelausfall +
3	11 Jahre, Diph.	vor 6 W.	49 (0, 2, 10, 37)	35	7	9	—	B +
4	6 Jahre, Diph.	vor 1 M.	43	32	2	21	2	B+
5	S. Liebermoos, Diphtherie	vor 6 W.	Hb. **90**, Rb. **4,5**, W. **4400** 65 (0, 0, 13, 52)	30 (2, 28)	2	2	+	B + 0,4
6	Diphtherie	vor 2 M.	Hb. **72**, Rb. **4,6**, W. **4600** 66	21	13 (1, 12)	—	—	HA + Nagelausfall

Nun komme ich zu den akuten Infektionskrankheiten im engeren Sinne. Zunächst habe ich hier 6 Fälle von Diphtherie zusammengestellt. Experimentell läßt sich ja durch örtliche Injektion von Diphtherietoxin Haarausfall erzielen. Ich selbst habe aber nach Erkrankung an Diphtherie nur in einem Falle leichten Haarausfall gesehen. Bei diesem lag die Krankheit 2 Monate zurück. Bei den übrigen 5 Fällen, die allerdings schon 4—6 Wochen nach der Krankheit beobachtet wurden, konnte ich noch keinen Haarausfall bemerken; dagegen waren die Beauschen Linien bei sämtlichen Fällen außerordentlich stark ausgeprägt. In 2 Fällen kam es sogar zum Nagelausfall an den Zeigefingern. Das Blutbild ergab in 4 Fällen (66%) eine starke Lymphocytose, in 1 Fall den Übergang dazu, insgesamt also in 83% Lymphocytenvermehrung. In 4 Fällen findet sich ausgesprochene Eosinophilie. Normalerweise tritt bei Diphtherie eine starke Leukocytose (relative und absolute) auf. Diese wird durch eine geringe Lymphocytose und Eosinophilie späterhin abgelöst.

Einen Fall von Variola, nach dem der Haarausfall besonders stark zu sein pflegt, hatte ich keine Gelegenheit zu beobachten. — Danach ist es besonders der Scharlach, in dessen Gefolge äußerst starke Haar-

Scharlach.

Nr.	Name u. Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen	
1	Elis. Honbikoloz, 8 Jahre, Scharlach	Am 27. IV. 20 zu Beginn der Krankheit v. 3 M.	68	28	1	1	2	Hb. 85 Rb. 4,2 L. 20000	HA – B –
2	dgl., dgl.	Am 13. VII. 20	54 (0, 1, 5, 48)	37 (1, 36)	6 (4, 2)	2	1	Hb. 90 Rb. 4,8 L. 10000	B + PP ++ HA +---
3	M., Scharlach	v. 2 M.	62 (0, 1, 25, 36)	28 (28)	6 (4, 2)	2	2	B + PP + HA ++	

Malaria.

Nr.	Name u. Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
4	Reumut, 32 Jahre, Malaria, Ap. Milzschwellung u. Gelbsucht		48 (0, 2, 13, 35)	37 (37)	12	2	—	B + HA +

ausfälle auftreten. Sehr stark und deutlich war in den beiden Fällen, die ich beobachtete, die Pohl-Pincussche Marke zu sehen. Auch die Nagelfurchen waren sehr gut ausgeprägt. Bei Fall Nr. 1 nach der Entfieberung starke Vermehrung der Leukocyten, dabei fehlt Eosinophilie, die gewöhnlich sonst beim Scharlach vorhanden ist. Derselbe Fall (Nr. 2) zeigt nach 3 Monaten stärksten Haarausfall und bedeutende Lymphocytose. Der andere Fall (Nr. 3) zeigt erhöhte Lymphocytenzahlen neben starkem Haarausfall.

Danach weist auch eine infektiöse Gelbsucht mit alter Malaria und Milzschwellung sehr starke Lymphocytose neben Monocytose auf.

Bei Magen- und Darmerkrankungen sind die Hornanhänge der äußeren Haut ganz besonders empfindlich. Schon unter dem Futterwechsel leidet das Haarkleid der Tiere. Übermäßige Salzzufuhr beeinträchtigt auch das Wachstum der Wolle. Aber noch viel mehr wird das Haar bei infektiösen Erkrankungen, wie Typhus, Ruhr, Cholecystitis und Enteritis, in Mitleidenschaft gezogen. Besonders nach Typhus, wie schon seit alters her bekannt, fällt das Haupthaar büschelweise aus. Besonders bei Fall (Nr. 4) brauchte man das Haar kaum zu berühren, so behielt man davon eine Portion in der Hand. Hinterhaupt und Schläfen waren schon nach etwa 5wöchiger Krankheit ganz kahl. Die Pohlsche Marke konnte man selbstverständlich an den spärlichen, überlebenden Papillenhaaren mit Leichtigkeit finden. An den Nägeln sind die Furchen teilweise so tief, daß es zu Einrissen und Spaltbildung kommt. Im Beginn des Typhus besteht eine Leukopenie (cf. Nr. 1),



die Neutrophilen erfahren eine degenerative Kernverschiebung nach rechts mit ausgesprochener der stabkernigen Neutrophilen. Die Eosinophilen sind verschwunden. Die Lymphocyten sind im 1. und 2. Stadium

Infektionskrankheiten besonders des Magendarmkanals.

Nr.	Name u. Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Walgast, 21 Jahre, Gastritis	vor $1^1/_2$ M.	66 (8, 58)	30	3	—	1	HA +, PP +, B +
2	Buchholz, 29 Jahre, Enteritis	v. 2 M.	69 (1, 3, 55)	40	—	1	—	HA +, B +, Hb 95, E 4,9, L 4400
3	Grise, Febris herpetica	v. 2 M.	62 (1, 7, 56)	31	4	2	1	HA —, B Nagelmitte
				Typhus.				
1	Schramm, 18 Jahre, Typhus	22. V. 1920 29. V. 1920	64 (6, 31, 27) 63 (4, 30, 29)	24 25	12 12	— —	— —	HA —, PP —, B —, L 4600, E 2,9, Hb 53. HA —, PP —, B —, L 3800, E 2,9.
2	dieselbe	27. VII. 1920	57 (1, 10, 46)	36 (5, 31)	5	1	1	HA beginnt, PP ++, B 0,8.
3	Wegener, 42 Jahre, Typhus	vor $4^1/_2$ M.	48 (6, 42)	46 (8, 38)	3	3	—	HA +, B +.
4	Arndt, 6 Jahre, Typhus	ver-schied. Tagen 3 M.	53 (1, 2, 11, 39) 57 (1, 2, 8, 48) 58 (1, 2, 10, 42)	39 (9, 30) 40 Riederf. 3 40 (17, 23)	4 2 3	— 1 1	— — —	HA sehr stark, bes. Hinterkopf und Schläfen, fast kahl. B ++, Nagelwechsel
				Ruhr.				
1	Ruhr	v. 2 M.	50	41	2	7	—	HA ++, PP +, B 0,9,
2	Ruhr	v. 4 M.	55 (6, 39)	33 (4, 29)	6	4	2	HA ++, PP +, B 1,0
				Cholecystitis.				
1	Cholecystitis	v. 5 M.	58	30	5 (4, 1)	6	1	HA ++, B + Nagelende
2	Hempel, 31 Jahre, Cholecystitis	v. 2 M.	57 (1, 11, 45)	31 (4, 27)	4 (3, 1)	7	1	HA ++, Hb 70, PP +, E 4,9, B +, Lk 9500
				Cystitis, Pyelitis.				
1	Behrend, 23 Jahre, Cystitis	v. 3 M.	70 (9, 61)	30	—	—	—	HA ?, B +
2	Horstmann, 45 Jahre, Cystitis, Pyelitis	dgl.	71 (10, 61)	23	4	1	1	HA +++, PP +, B +



vermindert, am Ende des 2. Stadiums vermehren sie sich über die Zahl der neutrophilen Leukocyten hinaus. Es kommt zur charakteristischen Lymphocytenkreuzung. Nach 3 Monaten finden wir neben Haarausfall und Querfurchen in allen unseren 3 Fällen starke Lymphocytose. Genau so, wie bei diesen Typhusfällen, nur daß der Haarausfall nie eine solche Stärke erreicht, verhält es sich bei dem Haarverlust im Gefolge von Gastritis, Enteritis, Ruhr: In 100% finden wir Lymphocytose, bei Ruhr und Cholecystitis dazu noch Eosinophilie. Bei der Cystitis, wo auch starke Querfurchen aufzutreten pflegen und das Haarwachstum (nach den Beobachtungen Moleschotts) vermindert ist, wird wohl die evtl. vorhandene Lymphocytose durch die bestehende Blaseneiterung verdeckt.

Nach septischen Infektionen, besonders genitaler Ätiologie, finden sich immer Querfurchen an den Nägeln, auch ist der Haarausfall nicht unbedeutend. Bei 6 Fällen von Sepsis fand ich dreimal Lymphocytose, zweimal vermehrte Lymphocytenzahl. Ein Fall mit normaler Lymphocytenzahl, Eosinophilie und Monocytose zeigte Kernverschiebung nach links bei den Neutrophilen, was auf eine verborgene Eiterung deutet. Eosinophilie fand ich dreimal. Bei 5 Fällen von Gelenkrheumatismus zeigte der eine (Nr. 7) sehr starken Haarausfall verbunden mit Lymphocytose; bei den anderen 4 Fällen, bei denen der Haarausfall nur mäßig war, fanden sich zweimal normale Lymphocytenwerte; in den anderen beiden Fällen (Nr. 5, 8) bestand Lymphopenie verbunden mit einer starken Kernverschiebung nach links bei den Neutrophilen, als Zeichen des Vorhandenseins einer Komplikation, etwa einer bevorstehenden Endokarditis. In summa fanden sich bei 11 Fällen von Sepsis und Gelenkrheumatismus in 6 Fällen = 54% Lymphocytenvermehrung, in 5 Fällen = 46% Eosinophilie.

Hiermit will ich die akuten Infektionskrankheiten, soweit sie einen diffusen Haarausfall hervorrufen, verlassen.

Chronische Erkrankungen des Stoffwechsels, wie Fettsucht, Diabetes, Gicht, gehen oft auch mit chronischem Haarverlust einher. Auch tritt derselbe im Gefolge einer Carcinomkachexie auf. Bei Chlorose und anderen Blutkrankheiten ist dasselbe der Fall. Doch ist der Haarverlust hier überall sehr allmählich, Haarmarken lassen sich nicht nachweisen. Nur selten, und auch wohl dann nur durch interkurrente Krankheiten hervorgerufen, findet man Querfurchen der Nägel.

Im Gegensatz hierzu findet sich ein deutlicher Haarausfall oder überhaupt verminderter Haarwuchs bei Störungen der inneren Sekretion. Der Einfluß der Hypophyse, der Keimdrüsen und der Schilddrüse auf das Haarwachstum ist bekannt. Beim Hypogenitalismus finden wir neben Veränderungen der Hypophyse eine Adipositas und Fehlen der Schamhaare.

Sepsis und Polyarthritis rheumatica.

Nr.	Name u. Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Rose, 20 Jahre, Hkryptog. Sepsis	v. 3 M. genit. Inf.	52 (8, 0, 1, 43)	44	4	1	1	HA + + +, PP + +, B +, Lk 12550
2	Sepsis + Endokarditis	vor $4^1/_2$ M.	56 (12, 0, 1, 43)	39	5	3	0	HA +, B +
3	Schulze, 21 Jhr., Endokardit + Neurit. optica	v. 3 M.	53 (0, 2, 6, 48)	35	3	8	1	HA + +, PP +, B +
4	Akute Arthritis, 52 Jahre	v. 2 M.	63 (1, 6, 10, 45)	31	3	1	2	HA + + +, B + Nagelmitte
5	Puerperalfieber	v. 3 M.	64	29	4	3	—	HA + + + +, PP + +, B +
6	W. R., 23 Jhr., Sept. Pleuritis	v. 2 M.	64 (1, 63)	28 (14, 14)	1	6	1	HA + März, Lk 2200, B + Mai, Lk 2200
7	Sept. Pleuritis, 24 Jahre	v. 3 M. genit. Inf.	52 (2, 7, 7, 36)	24 (4, 20)	15 (9, 6)	8	1	HA + +, B +
8	Kruse, 26 Jahre, Polyarthr. rheumat.		73 (3, 70)	24	—	3	—	HA ±, B +
9	Arthritis, 48 Jahre	v. 3 M.	72 (1, 3, 68)	23	2	3	—	HA +
10	Schindler, 34 Jahre, akut. Gelenkrheumat. mit Fieber	v. 2 M.	77 (2, 4, 10, 61)	16	2	4	1	HA +, B + Nagelmitte
11	Polyarthritis rheumat. mit Übergang zur Endokarditis		83 (5, 5, 5, 68)	12	-	5	—	HA +, Lk 7150

Bei stärkerem Morbus Basedow tritt häufig neben vielen anderen Veränderungen innerer Organe eine starke Alteration der Haut sowie Haarausfall ein. Die Haut verliert ihren Turgor, das Gefäßsystem gerät in Unordnung. Häufig treten profuse Schweiße auf. Die Haare und Nägel werden brüchig. Die Haare werden struppig und fallen aus, an den Nägeln sind jedoch kaum Querfurchen vorhanden. Ähnlich verhält es sich mit Myxödemkranken. Die Haut bekommt eine eigentümliche, elastische, pralle Schwellung und ist äußerst trocken. Die Haare, besonders die Brauen, fallen aus. Besonders das lange Haupthaar der

Frauen geht verloren, so daß sie sich kaum einen Zopf flechten können. Im Blutbild finden sich bei allen diesen Störungen der inneren Sekretion vielfach Lymphocytosen. Antonelli fand nach Kastration bei Hunden Leukopenie und Lymphocytose. Heimann stellte nach Entfernung der Ovarien Lymphocytose, die nach Injektion von Ovarialextrakt zurückging, fest. Mohr beobachtete beim Status thymico-lymphaticus deutliche Lymphocytose. Beim Basedow besteht nach Kocher häufig Leukopenie (vgl. Nr. 3, 5) und eine relative und häufig auch eine absolute Lymphocytose.

Basedow und Myxödem.

Nr.	Name und Krankheit	Vor wie langer Zeit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R.	Monocyten Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Myxödem mit akromegalen Symptomen		63 (2, 2, 4, 55)	37	1		—	—	HA bes. d. Augenbrau
2	Weise, Basedow + Lues		52	46	1		1	1	HA + dgl.
3	Kirschog, Basedow		55	37	2		6	—	Struma, Exophth., HA ++
4	N. N., Basedow		63 (3, 60)	35	2		1	—	HA + bes. Augenbra
5	H. P., 4 × operiert, Basedow		27,6	60	4,7		6,6	1	HA +, 4 × operiert. Hb 86, E 2,6, I [illegible] Lk 3200
6	N. N., Basedow		65 (6, 59)	31	1		2	0,2	HA bes. Augenbrau
7	N. N., Basedow		63	29	1		1	1	HA ++, B –
8	E. F., Basedow		65	28	2		3	1	HA +, B –
9	Wolff + Pleuritis	v. 4 M.	67 (0, 4, 16, 45)	28 (8, 20)	1		3	1	HA +, B 0,2
10	H. N. + Grippe	v. 2 M.	50	26	12		2	—	HA +, B ++, Hb [illegible] E 4,5, Lk 3650

Diese Lymphocytose entsteht posttoxisch durch Hyperfunktion des hyperplastischen, lymphatischen Apparates, während die Leukopenie als Insuffizienzerscheinung des Knochenmarkes zu deuten ist. Ähnlich verhält sich das Blutbild Myxödematöser. In den 10 hier gesammelten Fällen, in denen sich überall ein mäßiger bis starker Haarausfall vorfand, handelt es sich einmal um Myxödem mit akromegalen Symptomen, in den anderen 9 Fällen um Morbus Basedow. Veränderungen der Nägel bestanden zweimal (Nr. 3, 4), hervorgerufen durch interkurrente Krankheiten (Grippe, Pleuritis). Es bestand in 6 Fällen starke Lymphocytose (Fall 5: bis 60%), in den übrigen 4 Lymphocytenvermehrung.

Bei allen vorher besprochenen Haarausfällen handelt es sich im wesentlichen um die gleiche Erscheinung. 6—12 Wochen nach über-



standener Krankheit fallen die Haare stärker oder schwächer, aber ziemlich akut aus; an den überlebenden Papillenhaaren findet sich die Pohl-Pincussche Marke, die Nägel zeigen Beausche Querfurchen.

Nicht so bei der chronischen Syphilis. Der syphilitische Haarausfall tritt in disseminierten, areolären Herden auf. Solche herdförmige Alopecie ist symptomatisch unverkennbar für Lues. Am Hinterkopf und an den Schläfen sieht man, ähnlich einem von Motten angegriffenen Pelz, zahlreiche kleine, kahle Stellen. Beim genaueren Betrachten sind dieselben aber nie ganz kahl, sondern zeigen noch eine Anzahl kleinerer und lichterer Haare. Aus einiger Entfernung betrachtet, erscheint die Alopecie noch deutlicher als aus der Nähe. Sie könnte nur evtl. verwechselt werden mit einer herdförmigen Alopecia parvimaculata nach Furunkulose der Kopfhaut oder kleinfleckiger Alopecia areata. Besonders typisch für die Alopecia sympt. ist die Lichtung der Augenbrauen, nach Fournier „als signe d'omnibus" besonders bei Frauen bekannt. Gewöhnlich beginnt der Ausfall etwa in 5 Monaten nach Auftreten des Primäraffektes. Auffallend häufig ist die Alopecia sympt. mit einem Leucoderma verbunden — wie auch in unseren Fällen. Die Kopfhaare zeigen selten die Pohl-Pincussche Marke; öfters ist diese an Augenbrauen, Lid- und Barthaaren sichtbar. Das cheveu massué Sabourauds ist dort häufig. Gemäß der steigenden oder sinkenden Virulenz dieser chronischen Infektionskrankheit, die in Perioden teils infolge der Behandlung, aber auch ohne dieselbe infolge der sich mehrenden Resistenzkräfte des Körpers an- und abschwillt, nehmen die Haare pathologische Gestalt an. Unregelmäßig wechselt Haarverdünnung, Markverlust mit Verdickungen, auch finden sich pathologische Spindelbildungen. Giovannini nimmt eine örtliche Erkrankung an, gestützt auf die Beobachtung von entzündlichen Vorgängen am Haarfollikel; perivasculärer Plasmazellen und Leukocytenexsudation, ganz abgesehen natürlich von dem Haarausfall auf den Papeln des behaarten Kopfes. Unter dem Einfluß der Therapie geht der Haarausfall bald zurück.

An den Nägeln beobachtet man nichts den Beauschen Linien Analoges. Zwar kennt man besonders bei der Lues der kleinen Kinder Nagelveränderungen, die Onychia und Paronychia syphilitica; aber da diese nichts Gemeinsames mit den Querfurchen haben, so lasse ich sie unberührt.

Im Blutbild finden wir im 2. Stadium der Lues, um das es sich hier ja handelt, nach Bésancon et Labbé mäßige neutrophile Leukocytosen verbunden mit Monocytose und leichter Vermehrung der Mast- und Eosinophilenzellen. Hauck findet übereinstimmend mit Bésancon et Labbé, Sabrazèz und Mathis eine starke Hyperleukocytose. Als hervorstechendes Merkmal bezeichnet er, wie auch Rille, die Monocytose verbunden mit geringer Mastzellenvermehrung. Die Werte der Lympho-



cyten betragen bei rezidivierender Lues über 20, bei Lues I unter 20. Im ganzen findet Hauck kein für Lues typisches Blutbild. Unter Hg-Behandlung geht die Hyperleukocytose, die Lymphocytenzahl zurück; es besteht Neigung zu Vermehrung der Mast- und Eosinophilenzellen.

Alopecia symptomatica bei Lues.

Nr.	Name und Krankheit	Leukocyten	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Nalakowski	40 60	50 38	8 3	2 1	— —	HA + Leucoderm
2	Wegmann	45 (4, 41)	48 (10, 38)	5	1	—	HA +
3	Kusche	51	45	3	1	—	HA +
4	Klage	51	43	6	—	—	HA +
5	Henke	43 (10, 33)	43 (10, 33)	10	4	—	HA +
6	Jacobitz	50 (7, 43)	42 (8, 34)	6	2	—	HA +
7	Hardoth	50	41	8	1	—	HA + Leucoderm
8	Diener	46 (7, 39)	39 (6, 33)	3	6	3	HA + Leucoderm
9	Hamann	51 (19, 32)	39 (10, 29)	4	6	—	HA +
10	Bartvich	55 (1, 3, 15, 39)	38 (6, 32)	3	4	3	HA + Leucoderm
11	Schulz	46 (6, 40)	38 (2, 36)	6	10	—	HA +
12	Berger	50 (6, 44)	37 (7, 30)	8	3	2	HA +
13	Urban	50 (0, 2, 10, 38)	36 (36)	9	3	2	HA +
14	Kretzschmar	60	35	6	—	—	HA + Leucoderm
15	Stan	51 (8, 43)	35 (8, 27)	8	4	1	HA +
16	Thiele	62 (8, 54)	33 (5, 28)	2	2	1	HA +
17	Goßlich	60	30	8	2	—	HA +
18	Weise	64	30	5	1	—	HA +
19	Austel	68 (0, 2, 17, 49)	26 (3, 23)	7	—	1	HA +
20	Heuer	76	23	—	1	—	HA —
21	Heilmann	72	23	3	2	—	HA +
22	Otto	75	98	6	1	—	HA +

Wir finden bei 22 hier zusammengestellten Fällen syphilitischen Haarausfalls 16 mal (= 75%) eine äußerst starke Lymphocytose, 3 mal (= 13%) erhöhte Lymphocytenwerte, 3 mal normale Werte. In 8 Fällen vermehrte Monocytenzahlen, in 6 Fällen (27%) vermehrte Eosinophile; in 3 Fällen leichte Mastzellenvermehrung. Also auch hier, wie bei all den übrigen Haarausfällen, beherrscht die Lymphocytose das Bild.

Zum Schluß sei es mir noch vergönnt, auf einen Haarausfall einzugehen, bei dem auch keine anatomischen Veränderungen irgend-



welcher Art, z. B. der Kopf- und Gesichtshaut, nachzuweisen sind, der Alopecia areata. Nichts deutet auf eine lokale Natur des Leidens hin; aber auch keine Tatsache spricht für das Vorhandensein eines inneren Leidens. Ein klinisch gesunder Mensch wird von diesem Haarausfall plötzlich befallen. Die Ursache dieses Leidens aber bleibt bisher noch ein Rätsel.

Häufig findet man in der Kasuistik Fälle angeführt, die mit Nagelveränderung kombiniert sind.

Bettmann beschreibt diese Erscheinungen an den Nägeln als Kannelierungen mit reihenweise angeordneter Tüpfelung. Charmeil nennt sie Onychose péladique. Joseph beobachtete einige Male zahlreiche feinste, nadelstichartige Vertiefungen an den Nägeln. Leven beobachtete gleichzeitig Onycholysis. Ferner ist häufig die Kombination mit Hautveränderungen, Vitiligo und Sklerodermie, beschrieben worden. Auch finden wir einige Angaben über Zusammentreffen der Alopecia areata mit Morb. Basedow und Morb. Addison und Struma. Störungen des Allgemeinbefindens, wie Kopfschmerz, Par- und Hyperästhesien sind häufig. Hutchinson beobachtete ferner oft Gewichtsabnahme, Schlaffheit, Ermüdung.

Alopecia areata.

Nr.	Name und Krankheit	Neutrophile (M-, J-, St-, S-Formen)	Lymphocyten Gr. Kl.	Monocyten R. Üb.	Eos	Bas	Bemerkungen
1	Kaufmann	48	41, 5	8,5	2	—	Ophiasis
2	Franke	53 (0, 0, 3, 50)	36 (3, 33)	6	4	1	Kreisrunder fünfmarkstückgroßer Herd am Hinterkopf
3	Stolpe	55 (1/2, 1/2, 4, 50)	35 (2, 33)	5	4	1	Größere und kleinere Herde im Bart und im Nacken
4	Müller	60	31	5	4	—	Alopecia areata totalis
5	Goldbach	63 (0, 1, 8, 54)	28 (1, 27)	5	4	0	Zwei Herde am Hinterkopf
6	Haber	65 (0, 0, 6, 59)	26	4	5	—	Kopf von zahlreichen Herden bedeckt
7	Willingshofer	71	26	2	1	—	
8	N. N.	73, 76	23, 91	1,02	1,16	0,15	
9	Wiskowski	68, 1	22, 1	0,9	8,6	0,3	
10	Czarnikow	78	21	—	1	—	

Da drängt sich die Frage auf, ob dieses Zusammentreffen der Alopecia areata mit Nagel- und Hautveränderungen sowie mit Störungen des Allgemeinbefindens ein rein zufälliges ist. Ob nicht alle Fälle, die



nicht auf nervöser Grundlage stehen, Ausdruck eines Allgemeinleiders unbekannter Natur sind, das vielleicht durch eine Infektion, aber nicht örtlicher Natur, oder durch eine Stoffwechselstörung der inneren Sekretion hervorgerufen wird? Über die Beantwortung dieser Frage könnte eine Veränderung des Blutbildes entscheiden.

Von 10 Fällen zeigen 4 deutliche Lymphocytose, 3 weitere erhöhte Lymphocytenwerte: insgesamt also bei 70% vermehrte Lymphocyten. Die restlichen 3 Fälle zeigen normale Werte. Auffälligerweise treffen wir ferner in 60% vermehrte Eosinophile. Leider sind diese Alopecia-areata-Fälle nicht zahlreich genug, um schon aus diesen Werten irgendwelche Schlüsse zu ziehen. Bevor man ein Urteil fällen kann, muß man noch weitere Blutbilder abwarten. Aber es genügt ja bezüglich der Alopecia areata die Frage angeschnitten zu haben.

Zusammenfassend haben wir bei symptomatischen Haarausfällen aller Art unzweideutig eine bestehende Lymphocytose festgestellt. Wie sollen wir nun diesen Befund bezüglich des Haarausfalles verwerten? Die Lymphocytose, die hier vielfach mit atypischen Lymphocytenformen und abweichenden Kernbildern verbunden war, zeigt einen Reizzustand des lymphatischen Systems an; eine etwa daneben bestehende Leukopenie einen geringen Grad von Insuffizienz des Knochenmarkes.

Handelt es sich hier um eine postinfektiöse Lymphocytose, wie sie in der Rekonvaleszenz auftritt, entsprechend dem Gesetz, daß diejenige Zellart, die während der Krankheit vermindert war, vermehrt ist und daß ein pendelnder Gleichgewichtszustand zwischen den einzelnen morphologischen Elementen besteht? Dies ist sicher nicht der Fall: denn eine postinfektiöse Lymphocytose tritt etwa schon 5 Tage nach der Entfieberung oder Besserung auf, um einige Tage danach normalen Verhältnissen Platz zu machen. Ferner ist die Lymphocytose der Rekonvalescenz auch stets mit starker Eosinophilie verbunden, die wir aber nur in der Minderzahl unserer Fälle feststellen konnten. Die postinfektiöse verschwindet übrigens ebenso schnell wie die Lymphocytose. Die wenigen festgestellten Eosinophilen können auch durch Oxyuriasis und ähnliches hervorgerufen sein.

Ferner hat man auch erhebliche Lymphocytosen im Blutbild des Gesunden während des Krieges feststellen können, welche mit erheblicher Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl einherging. Schilling-Torgau stellte in den Tropen 30—40% Lymphocyten fest. Aber während Galambos und Torday 13—40% Lymphocyten als häufige, physiologische Schwankungen des Lymphocytenanteiles ansehen, hält weder Nägeli noch Schilling-Torgau diese Werte für normal. Schilling führt sie auf unterschwellige, aber noch nicht krankmachende Reize zurück. Nach Klieneberger ist die Ursache des Kriegsblutbildes eine



Allergiewirkung durch wiederholte Typhusimpfung. Reuthe und Serenski machen einen alimentären Faktor dafür verantwortlich: Während bei gemischter Kost das Blutbild normal sein soll, tritt bei vorzugsweiser Kohlenhydratnahrung eine Lymphocytose, bei Fettnahrung eine neutrophile Leukocytose auf. Schließlich konstruiert Bauer eine hypoplastische, konstitutionelle Lymphocytose mit degenerativem Blutbild.

Doch inzwischen hat der Krieg und mit ihm die wiederholten Schutzimpfungen und die verstärkte Ernährung mit Amylaceen aufgehört. Daher reicht auch das Kriegsblutbild für die Erklärung der Lymphocytose nicht aus.

Doch finden wir bei allen Störungen der inneren Sekretion eine Lymphocytose, wie auch bei Affektionen des vegetativen Nervensystems. Gifte, die auf dasselbe wirken, rufen auch im Blute Veränderungen hervor. So erzeugt das innersekretorische Produkt der Nebenniere, das Adrenalin, welches eine Reizwirkung hat, eine starke Lymphocytose. Ebenso gibt es eine Pilocarpinlymphocytose, während das den Sympathicus lähmende Atropin zu einer Vermehrung der Eosinophilen und Neutrophilen führt.

Es ist uns bekannt die Abhängigkeit des Haarwachstums vom vegetativen Nervensystem wie auch von der inneren Sekretion, vielleicht auf dem Wege des autonomen und sympathischen Systems. So weist uns denn die Lymphocytose hin auf die Störung eines Zentrums der inneren Sekretion, von dem in gleicher Weise Haarwachstum und Blutbild abhängen.

Literatur.

Heller, Die Krankheiten der Nägel. Berlin 1900. — Heller, Vergleichende Pathologie der Haut. — Joseph, Lehrbuch der Haarkrankheiten. Leipzig 1910. — Matsuura, Die Dickenschwankungen des Kopfhaares des gesunden und kranken Menschen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **62**, 272—291. — Pinkus, F., Haarausfall nach Grippe. Med. Klinik 23. II. 1919. — Pinkus, F., Haarausfall nach fieberhaften Krankheiten. Med. Klinik **37**, 16. IX. 1906. — Pinkus, F., Die Einwirkungen von Krankheiten auf das Haarkleid des Menschen. Berlin 1917. — Pohl, Nova acta physic. med. **64**. 1895. — Pohl, J., Über die Einwirkung seel. Erregung des Menschen. Nova acta d. Kais. Leop. Carol. **94**. Halle. — Pohl-Pincus, Das polarisierte Licht als Erkennungsmittel. Monatsbl. f. prakt. Dermatol. **86**, 216. — Pohl-Pincus, Über die Wachstumsgeschwindigkeit des Kopfhaares. Dermatol. Zentralbl. **3**, Nr. 3, Dez. 1899. — Bauer, Die konstitut. Disp. zu inneren Krankheiten. Wien 1917. — Grawitz, Klin. Pathologie des Blutes. — Lampe-Saupe, Blutbild bei Gesunden während des Krieges. Münch. med. Wochenschr. 4. IV. 1919, Nr. 14. — Nägeli, Blutkrankheiten. — Schilling-Torgau, Das Blutbild. — Bésançon et Labbé, Traité d'Hématol. Paris 1904. — Hauck, Leukoc. i. II. Stad. d. Syph. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1906. — Sabrazès et Labbé, Note sur l'état du sang dans la syph. Soc. de biol. — Rille, Über morphologische Veränderungen des Blutbildes bei Syphilis.

Zur Kenntnis tubulöser Hautgeschwülste

Von

C. Kreibich.

(Aus der Deutschen Dermatologischen Klinik in Prag.)

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. November 1921).

Im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 70 beschrieb ich als Adenoma folliculare papilliferum einen epithelialen systematisierten Nävus und führte die schweißdrüsenähnlichen Gänge auf die Haarbälge zurück. Diese Auffassung wurde in der Folge einstimmig abgelehnt, so von Ricker und Schwalb (Monographie Karger 1914) und E. Hoffmann und Friboes. Veranlaßt wurde meine damalige Deutung durch die Endigung mancher Schläuche im Follikel, wobei das Haar beiseite geschoben war, was Ricker und Schwalb an die Möglichkeit einer Kombination von Haarbalg und Schweißdrüsengeschwulst denken ließ, während Hoffmann und Friboes nach meinen eigenen Präparaten diese Tatsache auf Mündung der Schweißdrüsen im Follikel zurückführen. Epithelzapfen, die sich plötzlich zum cystisch erweiterten Gang öffnen, durch haarartig angeordnete Hornzellen aber verschlossen sind, deutet Krompecher, der ebenfalls meine Präparate sah, als Schweißdrüsengänge, die durch Hyperkeratose verlegt sind. Die Richtigkeit obiger Annahmen war nachzuprüfen, weiter war aufzuklären, daß manche Zellen der Gänge Talgdrüsencharakter hatten, daß sie goldgelbes Pigment enthielten. Neues Material bot Gelegenheit, auf diese Fragen einzugehen und — dies sei vorweggenommen — meine frühere Ansicht zu korrigieren.

Dieses Material bestand zunächst in zwei typischen Naevi sebacei, und wurde die Sudanfärbung im Formolschnitt als wertvoll herangezogen. Es zeigte sich, daß unter der Talgdrüsenhyperplasie gleichsam eine Etage tiefer sich eine Schweißdrüsenanlage findet, die auf obige Fragen eine befriedigende Antwort gibt. Manche Schweißdrüsen sind von normaler Größe der Schläuche und Ausführungsgänge, andere weisen dilatierte Gänge auf, die vielfach schon den Gängen in meiner seinerzeit beschriebenen Geschwulst ähnlich sind. Die ersteren

enden wie normale Schweißdrüsen; dann sieht man auch Endigungen, die keratotisch verlegt sind; auch Mündungen neben der Talgdrüse habe ich gesehen. Auf die Verlegung des Ausführungsganges dürften zum Teil die Dilatationen zurückzuführen sein, doch ist auch angeborene Hyperplasie der Tubuli anzunehmen. Sie zeigten deutliche Tunica propria mit glatter Muskulatur. Die Zellen der Drüse zeigen die fuchsinophilen Granula, die für die Schweißdrüsenzelle charakteristisch sind. Diese Konstatierung ist wichtig, weil sonst das Sudanbild verwirrend wirkt. Die Epithelien mancher Schläuche enthalten nämlich reichlich Lipoid. Dieses erfüllt manche Zelle so, daß sie gebläht in das Lumen vorragt und durch den Gehalt an sudangefärbtem Lipoid vollkommen der Talgdrüsenzelle gleicht. Da oft alle Zellen eines z. B. schief getroffenen Ganges reichlich Fett enthalten, so gewinnt man den Eindruck einer gleichsam tubulösen Talgdrüse. Der Eindruck verstärkt sich, wenn durch Alkohol das Lipoid gelöst wird und die Zelle jetzt die Wabennatur der Talgdrüse aufweist. Ein Unterschied besteht aber, das Lipoid der Schweißdrüsenzelle ist doppelbrechend, es werden doppelbrechende Nadeln in das Lumen ausgeschieden, was bei der Talgdrüse nicht der Fall ist, deren Fett gelöst ausgeschieden wird. Das Talgdrüsenfett schwärzt sich auf Osmium, während das Lipoid in der Schweißdrüse sich weniger dunkel färbt. Doch kommt es auch in der Schweißdrüse zu einer scheinbaren oder wirklichen Auflösung des Lipoids und Beimengung zu dem Schweißdrüsensekret; in diesem Fall ist das Lumen von einem diffus schwachgelben Inhalt erfüllt. Dabei können die Zellen reichlich Lipoid und Schweißdrüsenkörperchen enthalten. Da im gleichen Schnitt sich Tubuli und Zellen finden, die alle eine ausgesprochene Wabenstruktur zeigen, ohne daß sich darin mehr Lipoid nachweisen läßt, so wird man nicht fehl gehen, sie als Zellen aufzufassen, die diese Körper an das Sekret abgegeben haben, Übergangsbilder machen das wahrscheinlich. Die Deutung, daß in den Waben ein Körper, der sich in Formalin gelöst hätte, enthalten war, ist unwahrscheinlich. Dieses Lipoid in der Schweißdrüse ist identisch mit dem Fett, daß Virchow und Unna nachgewiesen haben. Ich fand in einem Fall von Paget in Schweißdrüsen ebenfalls reichlich Lipoid. Die Massenhaftigkeit in obigem Falle ist wohl auf den Naevuscharakter der Fundstelle zurückzuführen. Betrachtet man die ausgesprochene Wabennatur der Zelle, die Tatsache, daß auch im untersten Ende des Ausführungsganges sich noch Lipoidzellen finden, so wäre man geneigt, an eine etwas mangelhafte Differenzierung des Ganges im Sinne der Schweißdrüse zu denken. Für die Differenzierung aber sprechen die Schweißdrüsengranula, die oft die ganze Zelle erfüllen. Nabeliegend ist die Erklärung des Pigmentes, es entwickelt sich aus dem Lipoid resp. Myelin, das auch im Paraffinschnitt erhalten bleibt.



I. Epithelioma adenoides cysticum Brooke.

Einer der soeben beschriebenen Naevi sebacei war systematisiert, nahm die linke Wange bei einem 18jährigen Mädchen ein, reichte teils in zusammenhängenden Flächen, teils in scharfen Linien (eine scharfe Linie zog zum Mundwinkel) auf die rechte Halsseite herab und endete mit einer linearen Knötchengruppe unter der Claviculargegend. Der Naevus zeigte das typische gelbe Aussehen mit Grübchen und Poren, zum Teil war seine Oberfläche papillär gewuchert. Dieser papillären Wucherung wegen wurde der Naevus vielfach mit Kohlensäureschnee, mit Radium, mit flacher Abkappung usw. behandelt. Als die Pat. nach einiger Zeit wieder die Klinik aufsuchte, fand sich unter der Ohrgegend eine Borke, nach deren Ablösung ein gelblichrotes Ulcus sich zeigte, das nach vorhergehender Probeexcision total exstirpiert wurde. Gleichzeitig wurde ein Streifen oberhalb des Ohres aus einer nicht ulcerierten Stelle excidiert. Die Veränderungen daselbst wurden oben beschrieben.

Ganz gleich verhielt sich die weitere Umgebung des Ulcus. Auch hier Talgdrüsenhyperplasie und Schweißdrüsenhyperplasie. Gegen das Ulcus zu, dort, wo noch Oberflächenepithel und Hornschichte erhalten war, tritt eine Geschwulstveränderung auf, die in allem das Bild des Epithelioma adenoides cysticum Brooke bietet. Es finden sich in der Cutis zahlreiche meist solide epitheliale Stränge, die, bevor sie im Epithel endigen, zu Cysten sich erweitern (Abb. 1).

Die Cysten haben mehrschichtiges Epithel. Die innere Zellage enthält Keratohyalin und gegen das Lumen Hornzellen, die Hornzellen sind mit Sudan durchtränkt, und auch die Cystenwand ist mit gelöstem Fett beschlagen; solche Cysten können mehrere hintereinander sein, die Fortsetzung der Cyste im Oberflächenepithel ist ein Grübchen, das seitlich Keratohyalinzellen und in der Mitte senkrecht gestellte Züge von Hornzellen aufweist, auch diese mit Sudan gelb gefärbt, so daß die reichlichen Endigungen an den gelben Punkten im Epithel zu erkennen sind. In der Serie zeigt sich, daß diese Stellen vorwiegend nicht vollkommen differenzierten Haarbälgen entsprechen, die im oberen Teil nach allen Seiten die epithelialen Stränge aussenden. In der Mitte der Cutis sieht man die Stränge von den Basalzellen des Haarbalges abgehen, und nach innen sieht man das Haar oder kleine und größere Ansammlungen von Talgdrüsenzellen, die mit Sudan leuchtend rotgelb heraustreten. In manchen Strängen findet sich in der Mitte flüssiges Fett (flüssiges Talgsekret). Ab und zu ein Zellstrang, der unmittelbar nach seinem Abgang vom Haarbalg ein Lumen bekommt, seine Begrenzung besteht aber nicht aus Zylinderzellen, sondern ist mehrreihig, enthält Keratohyalin und Hornzellen im Lumen. Die soliden und cystischen Stränge sind an manchen Stellen sehr dicht, verdünnen sich anscheinend nur auf zwei Zellreihen und wuchern zwischen dem Bindegewebe nach Art eines aggressiven Tumors. In der Tiefe befinden sich die oben beschriebenen tubulösen Schweißdrüsenkonvolute.

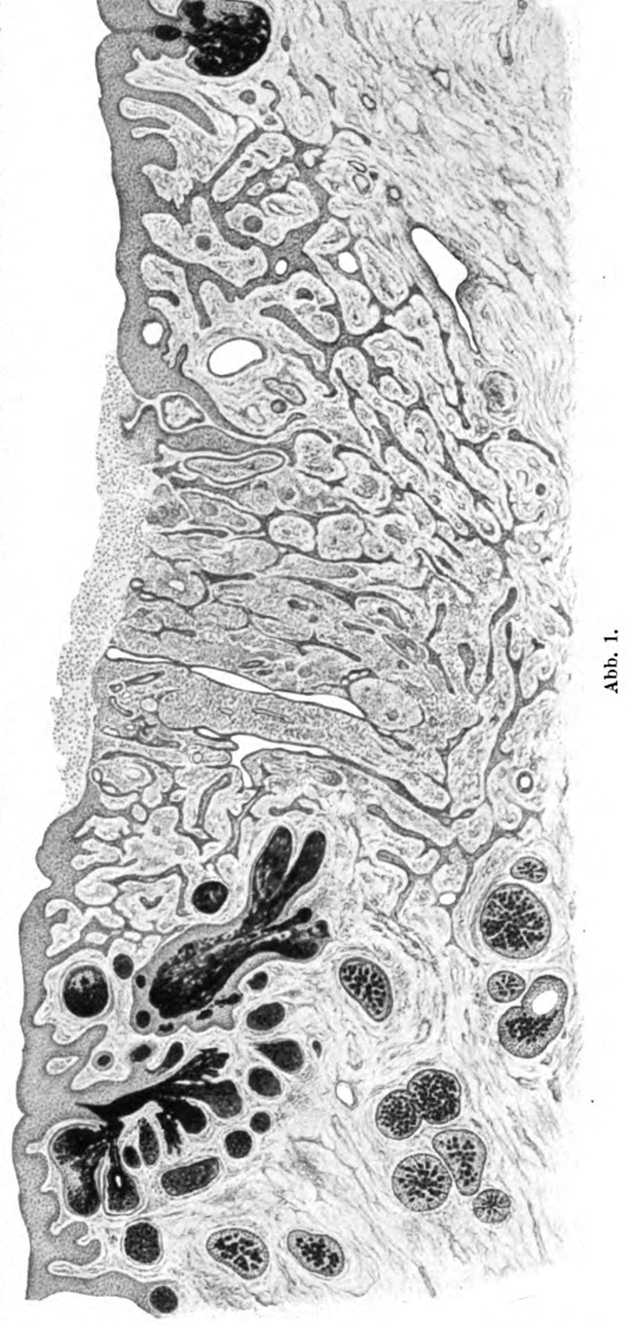


Abb. 1.

Im Ulcus sind die Stränge zum Teil sehr dicht, nach Art eines Spitzentuchepithelioms, zum Teil tritt die Geschwulst in Schläuchen auf. Diese sind nach innen von Zylinderzellen, nach außen von kubischen Zellen begrenzt. Die Zylinderzellen sind oft sehr hoch, die Schläuche enden an der Oberfläche breit offen, einer neben dem anderen, nur durch eine Papille getrennt. Die Deutung dieses Abschnittes bereitet die größte Schwierigkeit. Es bestehen zwei Möglichkeiten.
1. Es handelt sich um ein Schweißdrüsenadenom mitten in einem E. a. c. Brooke oder
2. das E. a. c. ist in dem lockeren Gewebe des Ulcus tubulös geworden.

Ad 1. Mit Rücksicht auf die zahlreichen von der Oberfläche abgehenden Schläuche kann man nicht annehmen, daß sie vom Epithel ausgehenden differenzierten Schweißdrüsengängen entsprechen, sondern hier ist nur die Annahme möglich, daß die Schweißdrüse von unten nach oben gewuchert ist, und daß diese Gänge dort, wo noch Oberflächenepithel vorhanden war, mit diesem verschmolzen sind und dasselbe perforiert haben. Es kann nur gesagt werden,

daß dort, wo der Gang durch das Epithel zieht, gegen das Lumen zu Zylinderzellen vorhanden sind, die nach Abgang in die Cutis außen von kubischen Zellen begrenzt sind. Für denjenigen, der mit dem Vorgang der Verschmelzung, wie er von Ricker und Schwalb angenommen wird, nicht vertraut ist, ist die Deutung um so schwieriger, weil vollkommen beweisende Bilder, ob der Gang von der Epidermis nach abwärts oder von unten durch die Epidermis sich hindurchgepreßt hat, schwer aufzufinden sind. Aus diesem Grund ist die Möglichkeit, daß innerhalb eines E. a. c. an einer Stelle, wo die Oberfläche lockerer geworden ist, ein Schweißdrüsenadenom nach aufwärts gewuchert ist, nicht ganz von der Hand zu weisen. Sehr befriedigend ist diese Deutung nicht, weil eine Kombination zweier Tumorformen ineinander angenommen werden muß. Ricker und Schwalb, welche sub 11 einen ähnlichen Tumor beschreiben, führen denselben auf eine solche Kombination zurück. Im Gegensatz hierzu beschrieb Hartzell (im Jahre 1904) einen Tumor, den Ricker und Schwalb unter das E. a. c. einreihen. Hartzell führt schweißdrüsenähnliche Gänge (allerdings anscheinend ohne Lumen) auf die Haartasche zurück und kommt bei einer Nachuntersuchung desselben Tumors nach 4 Jahren zu der gleichen Ansicht. Jedenfalls geht daraus hervor, daß ein gleichzeitiges Vorkommen solider und tubulöser Stränge nicht so selten ist, und es fragt sich nun, was spricht dafür, daß ad 2: das E. a. c. selbst tubulös geworden ist. 1. wäre damit eine einheitliche Geschwulst gegeben, 2. die tubulöse Partie ist nur in dem lockeren Gewebe des Ulcus, 3. die soliden Stränge des E. a. c. zeigen manchmal Fett im Inneren, was auf ein Lumen hindeutet, das im lockeren Gewebe deutlicher wird, 4. die schlauchförmige Partie ist sowohl nach den Seiten, hauptsächlich aber auch nach unten von den soliden Strängen des E. a. c. umgeben. Es finden sich Stränge, die ab und zu durch Ödem gelockert sind; dann werden die inneren Zellen zu Zylinderzellen. Es finden sich Stränge, deren Lumen mit langen spindeligen Epithelzellen begrenzt ist, die bis zur Oberfläche hinaufziehen, natürlich fehlt auch am Querschnitt eines solchen Ganges die Zylinderzellenbegrenzung, und das Lumen ist ohne Dilatation von abgeplatteten Zellen wie beim E. a. c. begrenzt. Es wechseln anscheinend solide Partien mit schlauchartigen in demselben Strang. Ein derartiger Strang ging von der Haartasche ab. Alle diese Momente sprechen mehr dafür, daß vom Oberflächenepithel und Haartasche tubulöse Schläuche ausgehen können.

II. Tubulöses Carcinom der Nasengegend.

50jähriger Mann. Beginn des Leidens vor 6 Jahren mit einem juckenden Knötchen an der Nasenspitze, das auf den Nasenflügel übergriff und im Verlauf der Jahre zu dem Zustand führte, wie folgt: Vollkommener Defekt der Nase. Nach Ablösung der Borken ein Ulcus, das die Nasengegend einnimmt, links auch auf die Oberlippe herabzieht. Das Ulcus ist im ganzen Ausmaß von gelblichroter Farbe und



feingekörnter oder gestichelter Oberfläche, geringe Sekretion, nirgends tiefe Ulceration. Der Prozeß greift auch auf das Naseninnere über und überzieht die stehengebliebenen Reste der Scheidewand und der Muschel. Der Tumor wird mit breitem scharfem Löffel abgekratzt und darauf durch starke Röntgendosen zur Heilung gebracht. Keine Lymphdrüsen.

Auch hier erwies sich bei der histologischen Untersuchung der Formolschnitt mit Sudanfärbung von großem Vorteil. Der Tumor erwies sich, wie Abb. 2 zeigt, typisch tubulös, wobei das Lumen sicher nicht durch Nekrose in anfangs soliden Strängen entsteht. Es finden sich im Lumen zwar häufig Leukocyten, die durch das Epithel durchgewandert sind; dieselben sind auch zum Teil nekrotisch, das Tumorgewebe selbst aber zeigt keine nekrotischen Zellen. Das Epithel der Schläuche ist mehrreihig, nicht wie bei Schweißdrüsentumoren zweireihig.

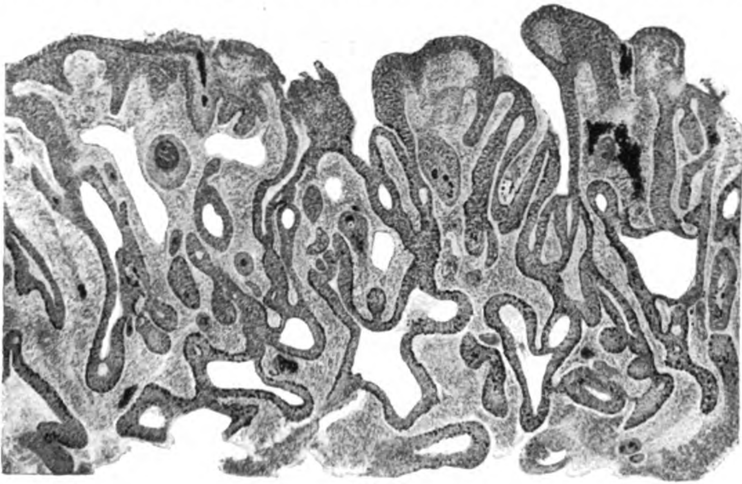


Abb. 2.

An der Stromaseite Zylinderzellen, gegen das Lumen Zellen verschieden, in der Tiefe der Gänge manchmal hohe Zylinderzellen, ab und zu daselbst eine mit Anilinfabren und Hämatoxylin dunkel gefärbte Masse (Sekret?), manchmal kubisch, in den oberen Gangenden überziehen abgeplattete Zellen die innere Seite, dazwischen Zellen, die Carcinomzellen gleichen. Die Sudanfärbung zeigt vielfach im Tumor gelegene und eingeschlossene Talgdrüsenpartien, manche Stränge führen in der Mitte flüssiges Talgdrüsensekret. Es macht den Eindruck, daß die Follikel mit Ausgang des Tumors sind und nicht bloß durch den Tumor verdrängt sind. Weiter sieht man Gänge von der Oberfläche ausgehen oder seitlich aus den oberen Enden des Follikels abgehen. Eine Entscheidung, ob die Gänge ausschließlich von dem Oberflächenepithel oder ausschließlich vom Follikel abgehen, war nicht möglich. Hingegen ist zu sagen, daß die Gänge von der Oberfläche oder von dem gleichwertigen oberen Follikelende n a c h a b w ä r t s gewuchert sind, und

dafür sprach eine Tatsache, die durch die Sudanfärbung sehr schön zum Ausdruck kam. Das Epithel vieler Schläuche ist von Melanoblasten durchsetzt. Dieselben befinden sich vorwiegend in dem sudanophilen Stadium, d. h. sie enthalten im Protoplasma reichlich krystallinisch doppelbrechendes Lipoid; in manchen findet sich auch Pigment. Die Melanoblasten haben vorwiegend die verzweigte hirschgeweihartige Form mit langen Fortsätzen, doch finden sich auch runde lipoidgefüllte Formen, in manchen Schläuchen sehr reichlich, in anderen in geringerer Zahl. Man sieht Melanoblasten in ähnlicher Weise mit den Carcinomsträngen nach abwärts gehen z. B. beim Xeroderma, oder man sieht sie ähnlich die Drüsen der Conjunctiva beim Pferd durchsetzen, so daß sie mir auch hier für den Ausgang der Schläuche und Stränge von der Oberfläche oder vom Follikelende sprechen. Der Paraffinschnitt läßt diese Tatsache nicht mehr erkennen. Zu erwähnen ist noch, daß die Tumorzelle nicht den Typus des Ulcus rodens oder Basalzellenkrebses im Sinne Krompechers aufweist, sondern nach ihrer Kern- und Protoplasmabeschaffenheit zwischen Ulcus rodens und Cancroid steht. Der Tumor ist aggressiv und als Carcinom zu deuten. Er begann offenbar an der Nasenspitze, breitete sich von hier der Fläche nach aus, wobei er zur Konsumption der Nase führte, ohne die Drüsen zu infizieren. Bei einer zweiten Vorstellung des Kranken, nachdem durch Röntgenwirkung das Carcinom an der Haut bereits in Heilung überging, excidierten wir ein Stück von dem noch bestehenden Tumor im Naseninneren. Hier hatte der Tumor eine andere Beschaffenheit. Es waren vorherrschend solide Stränge eines Carcinoms, das dem Cancroid nahesteht. Die Zellen auffallend groß, die Kerne groß, bläschenförmig, Protoplasmafaserung und Neigung zur hyalinen Degeneration einzelner Zellen, ohne daß es zu Perlkugeln kommt. Der Charakter des schlauchförmigen Hauttumors ist aber auch hier noch angedeutet vorhanden, insofern es in manchen Strängen zu Lücken kommt. Diese Lücken liegen im Zentrum der Stränge, also dort, wo die hyaline Degeneration angedeutet ist, gehen also auch hier nicht aus Tumornekrose hervor. — An einigen Stellen waren die Lücken groß, verzweigt, also ein Lumen vorhanden; hier bestand die Begrenzung aus 3—4 Zellreihen, also Andeutung der Schlauchform. Interessant ist die Frage, warum an der Schleimhaut der Tumor seinen Charakter ändert. Hierfür kommen zwei Möglichkeiten in Betracht: 1. Es kann die vorausgehende Bestrahlung den Tumor verändert haben. 2. Schuld daran ist der Mutterboden, daß ein Tumor in der drüsenreichen Hautpartie der Nase und des Gesichtes Schlauchform besitzt und an der Nasenschleimhaut cancroidartig wird. Da vor der Bestrahlung der Tumor der Schleimhaut nicht untersucht wurde, so läßt sich nicht mehr unterscheiden, welche Möglichkeit zutrifft. Hingegen liegt darin die Anregung, spätere



Fälle von Epitheliom auf die Möglichkeit einer Transformation durch die Bestrahlung hin zu untersuchen. Für die Schleimhaut war die erste Bestrahlung zur Heilung des Tumors nicht ausreichend, wohl aber konnte sie eine Qualitätsänderung bedingt haben. In der Tatsache, daß im Naseninneren der Tumor zum Cancroid wird, liegt ein weiterer Beweis dafür, daß er auch dort, wo er Schlauchform besitzt, vom Oberflächen- oder Follikelepithel abgeht.

III. Tumor, aus einem systemisierten Naevus hervorgegangen.

Die Erkrankung besteht aus zwei getrennten Teilen, einer nicht ulcerierten Knötchengruppe unter der Schultergegend rechts. Sie besteht aus gelb durchscheidenden Knötchen mit grübchenförmigen Poren vom Aussehen eines Naevus

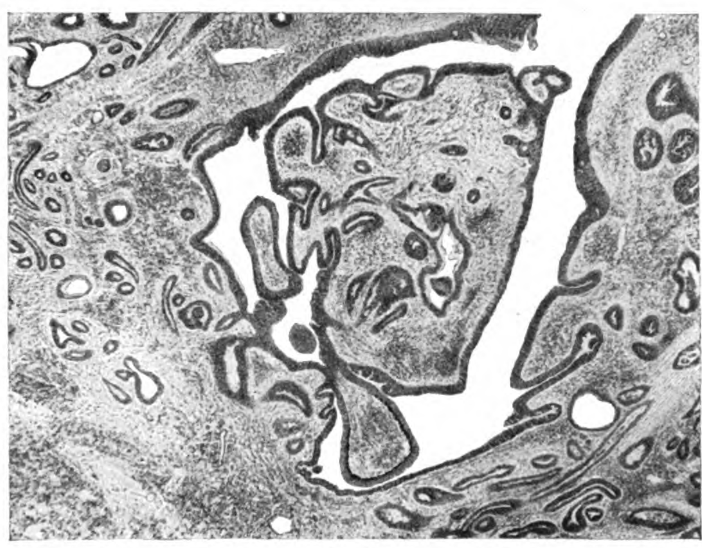


Abb. 3.

sebaceus. Der zweite, größere Tumor davon getrennt in einer Linie, die schief zur Rückenmitte verläuft, ist in seinem oberen Anteil ähnlich beschaffen. Also ebenfalls Naevus sebaceus, nur stärker prominent. Der untere Teil ist erodiert, rot, nässend. Es promenieren hier aus dem Naevus etwa zwei kirschgroße Knoten, am Rand etwas aufgelockert, im Zentrum mit runder Oberfläche.

Das Epithel ist teils verdünnt, teils weiß opak verdickt, doch ohne dichte Hornschichte. Patientin verweigert die Radikaloperation; es wird ambulatorisch ein Knoten abgekappt. Die Histologie (Abb. 3) ergibt einen Tumor, der ausschließlich aus Schläuchen besteht. Das Epithel der Schläuche besteht einheitlich aus zwei Reihen, aus kubischen Zellen gegen das Stroma, aus Zylinderzellen gegen das Lumen. Gegen das Lumen finden sich häufig Zellen, die, ohne Lipoid zu enthalten, ballonartig aufgebläht sind (Sekret). Die meisten Gänge sind lang gestreckt, doch auch vielfach gewunden, verglichen mit dem Fall 2 ist ihr

Lumen eng. Der Querschnitt gleicht Schweißdrüsenausführungsgängen. Andere Gänge sind dilatiert, und hier sieht man gegen das Lumen das Epithel in papillären Sprossen sich vorwölben, sowohl im Querschnitt wie im Längsschnitt. Gegen die Oberfläche öffnen sich die Gänge manchmal breit und ebenfalls mit papillären Sprossen. Manchmal läuft der Gang eng bis zur Oberfläche und endet hier in dem verdünnten oder verdickten Oberflächenepithel ebenfalls eng. In einigen papillären Sprossen enthält jede kubische Basalzelle einen sudangefärbten Lipoidtropfen, die darunter liegende Cutis ist mit Lipoid imprägniert, diffus gelbrot. Sonst enthalten die Schläuche keine lipoidführenden Zellen.

Im ersten Fall konnte gezeigt werden, daß unter dem Naevus sebaceus sich eine Schweißdrüsenhyperplasie ausbreitet; während in dem ersten Falle die Follikel zum Epithelioma adenoides cysticum führten, halten wir hier die Schweißdrüsen für den Ausgangspunkt des Tumors, den wir (siehe Einleitung) als papilläres Schweißdrüsenadenom auffassen. Im ersten Falle erfolgt die Bildung der Stränge und auch Schläuche von oben nach abwärts, hier ist es schwer anzunehmen, daß die vielen nebeneinander gelegenen Schläuche alle als neu angelegte Schweißdrüsengänge von oben nach abwärts gewachsen sind, es ist vielmehr zu vermuten, daß durch eine traumatische Entzündung das Stroma in Unordnung geriet und die Schläuche von unten nach oben zu wuchern begannen.

Follikularcyste und Spinalzellenepitheliom.

Bemerkungen über das Wesen der Kopfatherome. Beitrag zur Bakteriologie der artefiziellen Acne.

Von

Dr. Wilhelm Frei.

(Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Breslau [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Jadassohn].)

(Eingegangen am 18. November 1921.)

Obwohl durch die Arbeiten von Franke, Chiari und Török[1]) einerseits sowie von Kaufmann, Reverdin, Garrè u. a. andererseits erwiesen war, daß die Bezeichnung Atherom in dem Umfange, wie man sie früher zu gebrauchen pflegte, drei genetisch völlig verschiedene Gruppen von Hautcysten, die Epidermoide (Heschl-Franke), Follikelcysten (Chiari) und traumatischen Epithelcysten (Garrè) umfaßte, und obwohl schon Franke und Chiari den Vorschlag gemacht hatten, „mit dem zweideutigen Namen Atherom vollständig zu brechen", hat er sich doch im medizinischen Sprachgebrauch weiter gehalten. Nur wird er jetzt weniger im alten umfassenden Sinne als für einzelne Gruppen dieser Cysten verwendet, aber verwirrenderweise von dem einen Teil der Autoren für die der Epidermoide (der „echten Atherome" nach Unna), von dem anderen dagegen für die der Follikularcysten (der „echten Atherome" nach Kaufmann).

Diese Unstimmigkeit in der Namengebung liegt in sachlichen Meinungsverschiedenheiten begründet. Während über den Anteil, den die traumatischen Epithelcysten an der alten Sammelgruppe der Atherome besitzen, im großen ganzen Einigkeit herrscht, bestehen über die Verteilung des Restes auf Epidermoide und Follikularcysten völlig entgegengesetzte Auffassungen, die besonders deutlich bei den Prototypen der „Atherome", den bekannten meist multiplen, oft familiären Hautcysten des behaarten Kopfes, zum Ausdruck kommen. Während diese z. B. in den Hand- und Lehrbüchern der Chirurgie fast durchgängig, und zwar bis in die neueste Zeit hinein (vgl. Küttner im Handbuch der praktischen Chirurgie, 5. Auflage 1920 sowie Garrè-Borchard 1920), als Retentionscysten der Haarbälge und Talgdrüsen bezeichnet

[1]) Ältere Atheromliteratur bei Franke und Chiari.



werden, werden sie von der Mehrzahl der Dermatologen (Unna, Joseph, Jesionek, Darier-Jadassohn, Riecke, auf der anderen Seite E. Lesser, Jacoby) zu den Epidermoiden gerechnet.

Dabei haben die histologischen Untersuchungen der eingangs genannten Autoren gerade bezüglich der Atherome des behaarten Kopfes ein verhältnismäßig großes und bis zu einem gewissen Grade auch eindeutig verwertbares Tatsachenmaterial zutage gefördert.

Die Hauptmerkmale der Epidermoide und Follikularcysten lassen sich, soweit sie differentialdiagnostisch in Frage kommen, auf Grund ihrer Untersuchungen in groben Zügen folgendermaßen charakterisieren: Erstere liegen stets in der Subcutis (daß sie auch in der Cutis vorkommen, müßte erst noch sichergestellt werden) und tragen, zum mindesten an einzelnen Stellen, eine Wandbekleidung vom Typus des Hautepithels sowie gewöhnlich einen — meist gut ausgebildeten, mitunter auch nur angedeuteten — Papillarkörper. Ihr Inhalt ist anfänglich fest und besteht aus z. T. verhornten Epithelien, bei stärkerem Wachstum wird er mehr breiig und enthält dann neben Hornzellen Detritus und Cholesterinkrystalle, dagegen niemals Fett. Einen Ausführungsgang besitzen sie nicht (bzw. höchst selten; s. unten). Letztere, meist Haarbalgcysten, haben teils in der Cutis ihren Sitz, teils liegen sie cutan = subcutan teils gehen sie vollkommen in die Subcutis über. Meist besitzen sie einen mit bloßem Auge wahrnehmbaren, gewöhnlich mit einem Hornpfropf verschlossenen Ausführungsgang, der aber auch obliterieren und, vor allem bei den großen subcutan gelagerten Cysten, gänzlich zugrunde gehen kann. Ihre Wand ist zarter als die der Epidermoide, enthält keine Papillen (bzw. diese nur in Ausnahmefällen; s. unten) und wird von 2—4 Lagen ganz abgeplatteter, dünner Epithelien bekleidet. An den unteren oder seitlichen Partien der Außenwand findet man bei den Haarbalgcysten in Serienschnitten meist (nach Darier mitunter) die atrophischen Reste des Haarbalggrundes (während im Gegensatz dazu die Talgdrüse nach Darier immer — ? s. Chiari — geschwunden ist). Ihr Inhalt besteht aus Hornmassen und Fettdetritus in wechselndem Mengenverhältnis; er enthält Cholesterinkrystalle und gewöhnlich, bald spärlicher, bald reichlicher, marklose Haare; die Abstoßung von Haaren kann nach Unna aber auch ausbleiben. Erwähnt sei noch, daß Unna im Innern von Follikularcysten Bakterien (Kokken) gefunden hat.

Der differentialdiagnostische Wert der eben angeführten Charakteristica erfuhr dadurch eine gewisse Beeinträchtigung, daß erstens bei artifizieller Acne (Chloracne: Bornemann, Lehmann; Ölacne: Habermann) sichere — allerdings bisher nur kleine — Follikelcysten mit einem vollständigen oder teilweisen Epithelbelag vom Typus des Hautepithels beschrieben und zweitens vereinzelte Cysten gefunden wurden, welche insofern Merkmale beider Gruppen in sich vereinten, als sie einerseits einen Ausführungsgang und andererseits einen Papillarkörper besaßen (Chiari, Török, Unna). Während Chiari und Török diese Fälle als Epidermoide bzw. — da sie die von Franke verfochtene Sonderstellung der Epidermoide gegenüber den Dermoiden nicht anerkannten — als Dermoide mit Ausführungsgang auffaßten, hielt Unna derartige Bildungen für Follikularcysten mit Papillarkörper und bezweifelte daraufhin, daß das Auffinden eines Papillarkörpers ausreiche, um die Diagnose Epidermoid zu sichern, eine Anschauung, der sich in der Folge eine Reihe namhafter Autoren wie z. B. Aschoff angeschlossen hat. Immerhin sprechen die Befunde von Chiari, der bei einer großen Reihe in Serienschnitten untersuchter, unzweifelhafter Follikularcysten niemals Papillenbildung angetroffen hat, und ebenso die



von Schaumann und Bosellini bei follikulären, wenn auch nicht auf dem Boden einer Acne entstandenen Cysten (der Fall von Bosellini gehört zusammen mit den Fällen von Pringle sowie Günther, vielleicht auch von Dubreuilh und Auché zu der als Steatocystoma multiplex oder Sebocystomatosis bezeichneten Dermatose und stellt multiple, hirsekorn- bis kleinhaselnußgroße Cysten follikulären Ursprungs mit öligem, aus Fetten bestehendem Inhalt dar) doch wohl dafür, daß der Nachweis von Papillen wenigstens eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Epidermoid zuläßt. Im gleichen Sinne wird man auch bis auf weiteres bei größeren Cysten den Nachweis einer Wandbekleidung vom Typus des Hautepithels verwerten können.

Wenn wir die von Franke, Chiari und besonders Török beschriebenen 11 Fälle von Atheromen des behaarten Kopfes, zu denen Tumoren verschiedenster Größe gehören, zusammenstellen (siehe ferner z. B. Zimmermann), so finden wir, daß sie bei der mikroskopischen Untersuchung in ihrer überwiegenden Mehrzahl alle Charakteristica — nur in einigen wenigen Fällen fehlen einzelne Angaben — der Epidermoide zeigen (subcutanen Sitz — im Gegensatz zu dem infolge der Straffheit der Kopfhaut klinisch oft bestehenden Eindruck cutaner Lagerung —, Papillenbildung, wohlgebildetes Epithel vom Typus der Epidermis) und die der Follikularcysten vermissen lassen (Ausführungsgang, Reste des Haarbalggrundes und, soweit darauf untersucht worden war, Fett). Nur in einem Falle (Fall 1g von Török) deutet das vollständige Fehlen eines Papillarkörpers und das Vorhandensein von fetthaltigen Zellen im Inhalt einer bohnengroßen Cyste auf die Möglichkeit eines Entstehens durch Retention im Follikelapparat hin.

Daß sich gelegentlich auch durch Retention Cysten am behaarten Kopf bilden können, soll nicht bestritten werden. Das betont schon Unna, der sonst entschieden für die Zugehörigkeit der Kopfatherome zu den Epidermoiden eintritt, und ebenso besteht in den beiden Fällen sichergestellter multipler Follikularcysten, die Chiari und Schaumann beschrieben haben, eine, wenn auch nicht besonders hochgradige, Mitbeteiligung des Capillitium. Daß jedoch das Gros der Fälle, und vor allem diejenigen mit ausschließlicher Lokalisation auf dem behaarten Kopf, die gewöhnlich in Frage kommen, auf diesem Wege entstehen sollte, ist außer nach der eben angeführten Statistik noch aus mehreren Gründen unwahrscheinlich. Erstens würde dann bei dem Zusammenhang, der sonst meist zwischen Follikularcysten und der Acnegruppe besteht, zum mindesten ab und zu einmal die Kombination von Kopfatheromen mit anderen am Kopf selbst oder am übrigen Körper zutage tretenden Folgen follikulärer Retention, Comedonen oder entzündlichen Acneefflorescenzen, in der Literatur Erwähnung finden; auch ich habe diese Kombination bisher nicht angetroffen, obwohl ich seit einiger Zeit speziell darauf



geachtet habe. Weiterhin wird erfahrungsgemäß gerade der behaarte Kopf nur selten zum Sitze einer Acne (vgl. auch Unna, Sabouraud). Am häufigsten ist das noch bei den gewerblichen Erkrankungen der Fall, aber auch dann meist lediglich an den peripheren Gebieten im Anschluß an ein hochgradiges Befallensein der Nachbarschaft. Nur bei der Chloracne kommt ziemlich häufig eine sich über den ganzen Kopf erstreckende Comedonenentwicklung vor (Bettmann). Obwohl nun diese Erkrankung gleichzeitig besonders stark zur Follikularcystenbildung neigt, beobachtete Bettmann, was in unserem Zusammenhang recht bemerkenswert erscheint, an einem Material von 21 Fällen nie Cysten des behaarten Kopfes, während sie sich an allen anderen am Krankheitsprozeß beteiligten Stellen gelegentlich fanden und mitunter bis zu Hunderten die Haut bedeckten. Ferner spricht die exorbitante Größe, die die Atherome des behaarten Kopfes mitunter erreichen, auf Grund des Untersuchungsmaterials Chiaris gegen die Retentionshypothese und schließlich auch bis zu einem gewissen Grade ihr oft hereditäres Vorkommen: denn wenn man auch im Hinblick auf die Erblichkeitsverhältnisse bei der Acne mit der Möglichkeit eines familiären Vorkommens von Follikularcysten rechnen muß — und gerade der unten folgende Fall bietet ein Beispiel dafür —, so dürften dann wohl kaum jemals wie bei den Atheromen des behaarten Kopfes andere Merkmale bestehender oder überstandener Acne vermißt werden.

Alle diese Momente sprechen dafür, daß die Atherome des behaarten Kopfes im allgemeinen zu den Epidermoiden gehören. Dagegen wird bei denen des übrigen Körpers häufig nur eine histologische Untersuchung des einzelnen Falles (Serienschnitte!) die Entscheidung bringen können.

Die Unstimmigkeit über die Verteilung der Atherome auf die beiden Gruppen der Epidermoide und Follikularcysten überträgt sich naturgemäß auch auf die Frage, ob die nunmehr bereits in großer Zahl beschriebenen aus Atheromen hervorgegangenen Tumoren[1]) — Cancroide, papilläre Epitheliome, Hauthörner — aus Cysten der einen oder der anderen Gruppe entstanden sind. Während z. B. Franke gemäß seiner Auffassung vom Wesen des Atheroms die Anschauung vertritt, daß die von ihm aus der älteren Literatur gesammelten Fälle von Atherocarcinom ihren Ursprung aus Epidermoiden genommen haben, zählt Kurtzahn die Frankeschen Fälle den Follikularcysten zu.

[1]) Literatur bei Franke, Hesse, Kurtzahn. Ich hätte, ohne damit Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben, noch folgende z. T. allerdings nur kurz mitgeteilte oder mir nur im Referat zugängliche Fälle hinzuzufügen: Epithelioma papillare: Ruge, Schwarz; Hauthorn: Chiari; Carcinom: Batzdorf, Borelius, Borrmann, Gaucher und Paris, Kerl, Morestin, Reutter, Jadassohn (Multiple Carcinome und Hauthörner); Sarkom: Péraire.



Ein Versuch, diese Frage nach den oben angeführten histologischen Kriterien exakt zu entscheiden, führt nur bei den wenigsten der in der Literatur beschriebenen Fälle zum Ziel. Wo, wie in den Fällen von Franke (Carcinom), Schwarz (Epithelioma papillare) sowie bis zu einem gewissen Grade auch von Krische (Basalzellenepitheliom) und Zimmermann (Epithelioma papillare) die Beurteilung angängig erscheint, sprechen die histologischen Befunde für Epidermoide; allerdings läßt in dem Frankeschen Fall die Lokalisation am Daumenballen auch an eine traumatische Epithelcyste denken. Immerhin ist bei dem weit überwiegenden Teil der beschriebenen Tumoren insofern wenigstens ein Anhaltspunkt für die Natur der Ausgangscyste gegeben, als sie aus Atheromen des behaarten Kopfes hervorgegangen sind. Man kann also nach den obigen Auseinandersetzungen annehmen, daß diese, soweit nicht etwa echte Dermoide[1]) vorgelegen haben, zum überwiegenden Teil aus Epidermoiden entstanden sind. Auf eine nähere Rubrizierung des Restes muß man verzichten.

Somit fehlt nach unserer Auffassung in der Atheromliteratur bisher jeder sichere Anhaltspunkt dafür, daß sich auch auf dem Boden von Follikularcysten Epitheliome entwickeln können. Aus diesem Grunde sei im folgenden ein Fall mitgeteilt[2]), bei dem ein Zusammenhang zwischen einer Follikularcyste und einem tiefgreifenden Spinalzellenepitheliom anzunehmen ist, zumal dieser Fall noch aus anderen Gründen (jugendliches Alter des Patienten, seltene Lokalisation des Tumors, Möglichkeit einer Mitwirkung von Mineralölen) bemerkenswert erscheint.

Krankengeschichte.

Persönliche Anamnese des Patienten:

23jähriger Kohlengrubenarbeiter, der vom 15. Lebensjahr an auf der Grube, und zwar hauptsächlich über Tage, tätig war und viel mit Maschinenölen zu arbeiten hatte. Er besaß die Angewohnheit, die ölbeschmutzten Hände an den oberen Teilen der Hose abzuwischen, die dadurch häufig vollkommen von dem Öl durchtränkt wurden. Schon kurze Zeit nach Aufnahme seiner Beschäftigung traten bei ihm Mitesser, „Pickel", Eiterknoten und auch einige „Grützbeutel" auf, von denen 2 (am Nacken und Rücken) operativ entfernt wurden. Im Laufe der Jahre verschlimmerten sich diese Erscheinungen. An diffusen Entzündungen der Haut hatte er nie zu leiden.

Vor 6 Monaten beobachtete er an der rechten Gesäßseite, und zwar an der Fistelöffnung eines vereiterten großen Grützbeutels, ein kleines Geschwür, das rasch größer wurde, und seit 3 Monaten fiel ihm eine halbkuglige

[1]) Fälle von Carcinomen in Dermoiden: E. Kaufmann, Wolff, Mertens, Linser. Literaturhinweise bei Kurtzahn.

[2]) Der Fall wurde in der Medizinischen Sektion der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur zu Breslau, Sitzung vom 17. XII. 1920, vorgestellt. Vgl. Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 22, S. 581.

Anschwellung in der rechten Leistenbeuge auf, die allmählich die Haut durchbrach.

Familienanamnese:

Die einzig überlebende Schwester sowie die Mutter unseres Patienten besitzen eine gesunde Haut. Sein Vater, ein 49jähriger kräftiger Mann, seit 29 Jahren auf der gleichen Kohlengrube beschäftigt, bekam gleichfalls schon kurze Zeit nach Eintritt in die Grube zahlreiche Unreinheiten an Gesicht, Körper und Gliedmaßen, zu denen später stärkere Entzündungserscheinungen und auch einige Grützbeutel hinzutraten. Zur Zeit bot er das Bild einer lange bestehenden multiformen Acne, die in Art und Lokalisation der Efflorescenzen der des Sohnes überaus ähnelte. In der Familiengeschichte des Vaters (4 Brüder — davon 1 Bergmann —, 2 Schwestern, Eltern — Vater Bergmann —, 2 Schwestern seines Vaters sowie 4 Brüder und 4 Schwestern seiner Mutter) nur noch ein Fall von Gesichtsacne bei einer Mutterschwester. In der weiteren Verwandtschaft väterlicher- und mütterlicherseits je 1 Krebsfall (Hautkrebs — Magenkrebs).

Befund:

Mittelgroßer Mann in mäßigem Ernährungszustand (54,5 kg) mit bräunlicher, nicht kachektischer Hautfarbe.

Hochgradige multiforme Acne fast am ganzen Körper mit besonders starker Beteiligung von Nacken, unterer Rumpfhälfte, Gesäß, Beinen und Armen unter Aussparung von Händen, Füßen und Genitale. Zahlreiche Comedonen sowie — an Rumpf und Extremitäten, nicht dagegen im Bereiche des Kopfes — eine erhebliche Anzahl halbkugliger Cysten verschiedener Größe; die kleinen cutan gelegen, von Comedonen verschlossen, ausdrückbar, die großen (je eine an Bauch, linkem Vorderarm, rechtem Oberschenkel) von Bohnen- bis Pflaumengröße, gegen die dünne Hautdecke und die Unterlage verschieblich, ohne wahrnehmbaren Ausführungsgang. Von Entzündungserscheinungen tritt gegenüber den Acneknoten und -pusteln, die aber auch vorhanden sind, die phlegmonöse Form der Acne in den Vordergrund: Ausgedehnte cutan und subcutan gelegene Abscesse von z. T. scrofulodermartigem Aussehen mit blaurot verfärbter, morscher, druckempfindlicher Decke, durch die sich auf Druck aus zahlreichen Fisteln rahmiger Eiter entleert; die Fistelöffnungen teilweise von kleinen tumorähnlichen Granulationen umgeben. Neben floriden Prozessen alle Stadien der Rückbildung bis zu reaktionslosen Narben verschiedener Größe; die größeren mit unebenem, Buchten bildendem Boden und unregelmäßig gestalteten Rändern, teilweise von Hautbrücken- und netzen überdeckt; die kleinen Narben sowie die Nischen und Buchten der größeren vielfach mit „Narbencomedonen" von z. T. auffallender Größe (Riesencomedonen) ausgefüllt. Keine Ekzematisierung der Haut.

An der linken Ohrmuschel und zwar am oberen Pole des Helix ein reiskorngroßes, gegen die Unterlage verschiebliches, weißlichgelbliches, derbes, spontan nicht schmerzhaftes, aber druckempfindliches Knötchen mit einer zentralen, fest anhaftenden Schuppe, das der Patient selbst bisher nicht bemerkt hatte. Nach operativer Entfernung desselben bilden sich zu beiden Seiten der Excisionsnarbe längs des Helixrandes von neuem Knötchen gleicher Art und Größe. Sonst keine abnormen Befunde an den Ohren (auch will Patient die Ohren nie erfroren haben).

An der rechten Gesäßseite etwas nach außen und abwärts von der Mitte der Verbindungslinie zwischen Tuber ossis ischii und Spina iliaca ant. sup. ein über fünfmarkstückgroßer Tumor vom typischen Aussehen eines tiefgreifenden Spinalzellenepithelioms mit geschwürig zerfallener, schmierig belegter, granulierender, leicht verletzlicher und blutender Oberfläche, die an dem



pilzhutförmig nach außen umgestülpten Rand das Niveau der umgebenden Haut überragt, während sie im Zentrum tief eingesunken ist. Probeexzision bestätigt die Diagnose.

In der rechten Leistenbeuge ein etwa pflaumengroßer, hautentblößter, halbkuglig aus der Umgebung hervortretender, schmierig belegter, derber Tumor, umgeben von einem nach außen aufgewulsteten, blaurot verfärbten Hautkragen (histologisch: Drüsenmetastase). In der Umgebung noch einige andere stark vergrößerte Drüsen tastbar; auch die linksseitigen Leistendrüsen nicht unerheblich vergrößert (hier mußte man auch stark mit rein entzündlichen Veränderungen rechnen) und ebenfalls, wenn auch nicht in gleichem Grade, die Axillardrüsen.

Schleimhäute, innere Organe, Urin, Blut o. B. Wassermannsche Reaktion negativ; Tuberkulinreaktionen positiv.

Verlauf (auszugsweise):

Operative Entfernung des Tumors am rechten Gesäß und Ausräumung der rechtsseitigen Leistendrüsen, die zu einem harten unmittelbar bis an die großen Gefäße heranreichenden Tumor verschmolzen sind; Deckung der Hautdefekte nach Thiersch (Chirurgische Klinik). Gute Epithelialisierung. Tiefenbestrahlung der Operationsstellen sowie der linksseitigen Leistendrüsen. Trotzdem allmähliches Anwachsen letzterer; Probeexcision ergibt maligne Entartung.

Inzwischen erheblicher Rückgang der Acne unter Bäder-, Salben- und Röntgenbehandlung.

Deutliche Kachexie. Verlegung des Patienten nach Heimatlazarett (5 Monate nach der Aufnahme), wo er nach weiteren $3^1/_2$ Monaten unter zunehmender Entkräftung verstarb. Sektion nicht vorgenommen.

Histologische Untersuchungen.

Bohnengroße, subcutane Cyste der Bauchwand (Serienschnitte).

Unmittelbar über dem oberen Pol der Cyste ist die Oberhaut leicht verdünnt, ihr Leistensystem weniger entwickelt. Die elastischen Fasern des Papillarkörpers an Zahl vermindert und teilweise segmentiert. Follikel, die teilweise durch die Cyste beiseite gedrängt sind, Talg- und Schweißdrüsen spärlich, die vorhandenen atrophisch. Sie und ebenso die Blutgefäße des Papillarkörpers und Stratum subpapillare von einem aus Fibroblasten und einzelnen Lymphocyten bestehenden Infiltrat umgeben. Dieses finden wir auch in der weiteren Umgebung, die im übrigen unverändert erscheint. Reste eines Ausführungsganges sind nicht vorhanden.

Die Cyste enthält konzentrisch geschichtete Hornverbände, freiliegende Hornzellen, teilweise mit schön ausgeprägten Ernstschen Keratingranulis, und amorphe Massen. In dem Inhalt einer frisch untersuchten Cyste vom linken Vorderarm außerdem reichlich Fettdetritus und Cholesterintafeln. Die Cystenwand ist nur teilweise von Hornschicht bedeckt und besteht im allgemeinen aus 2—4 Lagen platter Epithelien, die sich nur an einzelnen Stellen, besonders in den Randschnitten, zu 6—8 Lagen erheben und eine mehr kubische Form annehmen, ohne dabei eine zylindrische Basalschicht aufzuweisen. Da sich ferner an derartigen Stellen das Keratohyalin durch die ganze Schichtdicke erstreckt, ist die größere Zahl der Epithelschichten auf die Schnittrichtung (mehr oder weniger tangential) zurückzuführen. Auch an den dünnen Lagen ist vielfach reichlich grobkörniges Keratohyalin vorhanden, das auch hier häufig durch sämtliche Lagen hindurchreicht. Das dem Epithel anliegende Bindegewebe, das keine Papillen bildet, besteht an den oberen und seitlichen Teilen aus relativ breiten, konzentrisch um die Cyste gelagerten kollagenen Fasern mit zahlreichen fibro-



blastischen und vereinzelten lymphocytären Elementen sowie einzelnen Zellen, die an Plasmazellen erinnern, ohne typisch zu sein, während an den unteren Teilen der Cyste die Fasern verdünnt, von schmalen spindelförmigen Zellen durchsetzt sind und sich wie eine zusammengedrückte, schmale Kapsel ausnehmen. Peripherwärts gehen diese in breitere, noch konzentrisch geschichtete Fasern und weiterhin in normales Bindegewebe über. In einer Reihe von Schnitten schließt sich an die kapselartige Schicht am unteren Pol der Cyste eine sich nach den Seiten verschmälernde und allmählich verlierende zellreiche Schicht an, die größere Mengen von Blutfarbstoff teils in scholligen bräunlichen Massen, teils in großen blaßgelblich gefärbten Zellen, teils in farblosen Schollen (Hämosiderinreaktion positiv) enthält. Ferner findet man, besonders im Zentrum dieser Schicht, eine Reihe größerer, knolliger, aus formlosem Material bestehender, an den Konturen sehr dunkel hämatoxilingefärbter Gebilde, die die v. Kossasche Kalkreaktion geben; daneben Haufen von Fremdkörperriesenzellen und zahlreiche Gefäße, von denen die einen mit gut erhaltenen roten Blutkörperchen gefüllt sind, während die anderen bräunlich-scholliges Material enthalten. Das unterhalb der Cyste, besonders entsprechend ihrem tiefsten Punkt, gelegene Fettgewebe ist atrophisch: die Binnenräume der Fettzellen verkleinert, im Hüllplasma Kernvermehrung (Wucheratrophie); die der Cyste zunächst liegenden Fettläppchen teilweise zu kernreichen Strängen verwandelt, die nur noch geringe Reste von eigentlichen Fettzellen enthalten (Übergänge zur Schlußatrophie Flemmings). Reste eines zur Cyste gehörenden Haarbalggrundes wurden nicht gefunden.

Randbezirk des Krebsgeschwürs.

In der weiteren Umgebung die Haut bis auf geringe kleinzellige Infiltration normal; in der näheren die Retezapfen verbreitert, verlängert und vielfach verzweigt mit vereinzelter Hornperlenbildung und erhöhter Zellfärbbarkeit. Pigmentgehalt nicht vermehrt. Follikelmündungen verbreitert und von keratotischen Massen erfüllt. Im Papillarkörper und Stratum subpapillare starkes aus Fibroblasten, Plasmazellen und Lymphocyten bestehendes Infiltrat, besonders in der Umgebung der erweiterten Gefäße, der Follikel, Talg- und Schweißdrüsen. Leichte Atrophie des subcutanen Fettgewebes in der Umgebung des Tumors; an der Peripherie der Fettläppchen stärker ausgesprochen als im Zentrum. Neben einer Vermehrung der Fettzellkerne auch geringgradige Disseminierung von Plasmazellen und Lymphocyten im Fettgewebe. Dichter Infiltrationswall an der Tumorgrenze unter starker Beteiligung von Plasmazellen.

Die Tumoroberfläche an der Peripherie von einer Hautfalte, die atypische Epithelwucherung zeigt, überdacht, aber selbst vom Epithel entblößt und mit zahlreichen, teilweise in dichten Haufen zusammenliegenden polynucleären Leukocyten und Blutresten bedeckt. Der Tumor wird von zahlreichen soliden, teils in netzartig verbundenen Strängen, teils in unregelmäßig runden Herden angeordneten Epithelmassen gebildet, die aus unregelmäßig geformten und gelagerten, vielfach gequollenen, öfters in mitotischer Teilung begriffenen Zellen bestehen. In den älteren Teilen des Tumors zahlreiche Hornperlen, oft zu mehreren in ein- und demselben Krebszapfen; vereinzelt auch hyaline Degeneration. Im Stroma Gefäßerweiterung und dichtes entzündliches Infiltrat, hauptsächlich aus Lymphocyten und Plasmazellen, oberflächenwärts auch aus polynucleären Leukocyten bestehend. Die elastischen Fasern zum großen Teil zugrunde gegangen, der Rest teilweise degeneriert; vereinzelte auch innerhalb der Krebsnester liegend. Das subcutane Fettgewebe in den Tumor aufgegangen.

Warzenartiges Gebilde am linken Helix.

Die Schuppe (s. oben) aus parakeratotischen, von Blutresten durchsetzten Massen bestehend und frei von polynucleären Leukocyten. Die Oberfläche der



Epidermis leicht gewellt. Ihre Hornschicht nur in geringem Grade hyper- und parakeratotisch. Stratum granulosum breit; Keratohyalin feinkörnig. Stratum Malpighii stark akantotisch; die Zellen groß mit großen, blaßgefärbten Kernen und schön ausgebildetem Fasersystem; minimale Durchwanderung. In der Basalzellenschicht keine Vermehrung der Mitosen und — ebenso wie im Papillarkörper — keine Erhöhung des Pigmentgehalts. Retezapfen unregelmäßig, verlängert und verbreitert. Entsprechend der Konfiguration der Zapfen auch die Papillen breit und lang; an Zahl vermindert. Starke Vermehrung der fixen Bindegewebs- und Plasmazellen im Stratum subpapillare, in geringerem Grade auch in den Papillen und der dem Knorpel anliegenden Bindegewebsschicht, besonders in der Umgebung der Drüsen und zahlreichen Gefäße; keine polynucleären Leukocyten. Talgdrüsen an Zahl vermindert. Elastisches Netz im infiltrierten Gebiet spärlich, vor allem in einer zellreichen, der oberen Fläche des Knorpels parallel gelagerten Schicht von Narbengewebe. Knorpel unverändert.

Bakteriologische Untersuchungen.

In den Comedonen Acnebacillen, Kokken und Hefeformen, und zwar in den gewöhnlichen wie in den Narbencomedonen; in einem Riesencomedo keine Acnebacillen, sondern ausschließlich vereinzelte Kokken und zahlreiche Hefen. In den Narbenkomedonen Kohlepartikelchen; kein Demodex folliculorum. In 2 oberflächlichen geschlossenen Pusteln kulturell (aerob) nur Staphylococcus albus; im mikroskopischen Bild des Eiterausstrichs auch noch Kettenkokken, sowie in der einen einzelne grampositive (vom Aussehen und der Größe der Acnebacillen) und gramnegative Stäbchen. In 4 geschlossenen, vereiterten Acneknötchen kulturell stets Staphylococcus albus, aber nur zweimal in Reinkultur, zweimal mit Streptokokken, einmal zugleich mit Hefen zusammen; mikroskopisch sogar nur einmal ausschließlich Kokkenhaufen, sonst stets noch andere Mikroorganismen, und zwar Kettenkokken, ferner zweimal Streptotricheen (s. unten), sowie kleine grampositive und feine gramnegative Stäbchen. In 5 ausgedehnten fistelnden Abscessen kulturell keine Staphylokokken, dagegen stets Streptokokken, dreimal Streptotricheen und einmal daneben gramnegative Stäbchen, die im Eiterausstrich auch phagocytiert zu finden waren. Auch sonst entsprachen hier die direkten mikroskopischen Bilder den Kulturbefunden, nur kamen in 2 Fällen wiederum die kleinen grampositiven Stäbchen vom Aussehen der Acnebacillen hinzu.

Auf Grund dieser Befunde erhalten wir von dem vorliegenden Krankheitsfall folgendes Bild:

Ein 23jähriger Kohlenbergarbeiter, der seit seinem 15. Lebensjahr auf der Grube, und zwar weniger unter Tage als an den Maschinen, tätig war und bei dem Hantieren mit den Maschinenölen die notwendige Sauberkeit vermissen ließ, insbesondere die Gewohnheit hatte, während der Arbeit die Hände an den oberen Seitenteilen seiner Hose abzuwischen, erkrankte kurze Zeit nach Aufnahme seiner Beschäftigung an einer indurativen Acne, die sich allmählich immer mehr ausdehnte, auch die unteren Teile des Rumpfes und die Extremitäten ergriff und zur Entwicklung phlegmonöser Prozesse sowie zahlreicher Hautcysten verschiedener und zum Teil beträchtlicher Größe führte. Sein im gleichen Beruf



stehender Vater zeigte dasselbe Krankheitsbild. Bei dem Patienten entwickelte sich an der Fistelöffnung einer vereiterten großen Cyste der rechten Gesäßseite eine Geschwulst, die aus kleinen Anfängen heraus rasch anwuchs und in kurzer Zeit zu Metastasen in den regionären Leistendrüsen sowie in weiteren Drüsenetappen führte. Dem klinischen und histologischen Bilde nach handelte es sich um ein tiefgreifendes Spinalzellenepitheliom, das zur Zeit, als der Kranke in unsere Behandlung trat, die Cyste bereits vollkommen zerstört hatte.

Infolgedessen konnte natürlich nicht mehr festgestellt werden, ob der Tumor von der Epithelbekleidung der Cyste oder von dem die Fistelöffnung umgebenden Hautepithel seinen Ausgang genommen hatte. Auch die histologische Untersuchung klinisch etwas carcinomverdächtiger Wucherungen, die sich mehrfach an den Durchbruchstellen subcutaner Abscesse gebildet hatten, lieferte keinen Anhalt, da sie nur das gewöhnliche Bild eines plasmazellreichen Granulationsgewebes mit atypischer Wucherung des Randepithels bot.

Über die Natur der Cyste, die zugrunde gelegen hatte, gab die Untersuchung anderer großer Cysten (davon eine in Serienschnitten) insofern Aufschluß, als der einfache Bau des Wandepithels, das Fehlen von Papillen, der Nachweis von Fett im Cysteninhalt für ihre follikuläre Herkunft sprachen, wenn auch einige — aber nicht konstante (siehe oben) — Merkmale, wie Reste des Ausführungsganges oder des Haarbalggrundes, marklose Haare im Cysteninhalt, vermißt wurden. Zudem war es schon von vornherein im höchsten Grade wahrscheinlich, daß diese größeren subcutanen Cysten mit den kleineren, cutanen, einwandfreien Follikularcysten und damit mit der Acne im Zusammenhang stünden.

Die Acne war durch die Art ihrer Ausbreitung, das Befallensein der unteren Rumpfhälfte und der Extremitäten, als artefiziell charakterisiert. Durch diese Lokalisation, d. h. durch die starke Beteiligung der bekleideten Körperstellen war gleichzeitig ein Hinweis darauf gegeben, daß als Ursache für die Erkrankung weniger der Kohlenstaub als das die Kleidung durchdringende Schmieröl — vielleicht haben auch hier minderwertige Kriegsprodukte eine Rolle gespielt — in Frage kam. Ferner finde ich auch in der Literatur keinen Anhaltspunkt dafür, daß derartig hochgradige, über den ganzen Körper ausgedehnte Acnefälle zu den häufigeren gewerblichen Schäden der nur dem Steinkohlenstaub im Bergbau oder in anderen Betrieben ausgesetzten Personen gehört.

In den einschlägigen Handbüchern der Dermatologie, Hygiene, Arbeiter- und Gewerbekrankheiten, sozialen Hygiene, sowie bei Frey, Nieszytka und Zenker findet die Acne unter den beruflichen Krankheiten der Kohlenbergwerksarbeiter nirgends Erwähnung. Hirt betont sogar, daß Hautaffektionen, welche mit dem



Kohlenstaub in Zusammenhang stehen könnten, durchaus nicht vorkommen, während von anderer Seite Furunkel, Abscesse, Zellgewebsentzündungen, chron. Unterschenkelgeschwüre als häufigere Krankheiten der Bergleute aufgezählt werden (Ewald, Zenker, Lindemann, vgl. ferner Fabry). Nur Saeger betont bei Hüttenarbeitern das Auftreten von Verstopfungen der Talg- und Schweißdrüsen unter dem Einflusse des Staubs (aber kein reiner Steinkohlenstaub). Ferner erwähnt Habermann, daß er bei Kohlenlagerarbeitern usw. vermehrte Comedonenbildung bes. in der Schläfengegend gefunden hätte. Dagegen fallen die ausgedehnten Erkrankungen der Brikettarbeiter wieder dem Pech und Teer, die hier als Bindemittel benutzt werden, zur Last.

Gleichzeitig sei im Hinblick auf unseren Fall erwähnt, daß man auf Grund statistischen Materials von einer stark unterdurchschnittlichen Krebssterblichkeit der Bergarbeiter gesprochen hat (Lit. bei Kolb), Angaben, denen aber von anderer Seite jede Bedeutung abgesprochen worden ist (Lehmann).

Endlich spricht auch bis zu einem gewissen Grade für die ätiologische Rolle der Schmieröle der Befund, den wir am linken Ohr des Patienten erhoben haben, wo sich am oberen Pol des Helix das oben näher beschriebene warzenartige Knötchen fand. Es entsprach seinem makro- und mikroskopischen Aussehen nach den Epithelproliferationen, wie sie bei der ganzen Gruppe der Ruß-, Pech- Teer-, Paraffin-, Vaselinschäden beobachtet worden sind. Differentialdiagnostisch käme noch eine Verruca dura vulgaris und vor allem die Chondrodermatitis nodularis chronica Winkler in Frage, letztere besonders deshalb, weil auch sie gerade am Helixrand lokalisiert ist. Doch sind auch schon Paraffin- usw. Warzen an den Ohren beobachtet worden (Ullmann, Oppenheim). Daß eine Verruca vulgaris vorgelegen haben könnte, war wegen des geringen Grades der Hyperkeratose und der starken Reaktion des Bindegewebes unwahrscheinlich. Gegenüber den von Winkler beschriebenen Fällen von Chondrodermatitis unterschied sich die Affektion durch das Fehlen akut entzündlicher Erscheinungen (auch in der Anamnese fehlt jeder Hinweis darauf; Patient hatte die Affektion überhaupt nicht bemerkt) und von Degenerationsvorgängen im Knorpel, denen Winkler einen wesentlichen Anteil am Krankheitsprozesse zuspricht. Immerhin muß man doch wohl mit in Betracht ziehen, daß es sich vielleicht um ein Anfangsstadium von Chondrodermatitis gehandelt haben könnte, wie es Winkler selbst nicht zur Beobachtung gekommen war.

Falls die Epithelwucherung am Ohr eine auf Schmieröleinwirkung beruhende präcanceröse Affektion darstellt, liegt es nahe, auch die Carcinomentwicklung in diesen Zusammenhang einzubeziehen und anzunehmen, daß sich der Tumor in Summation zweier Schädigungen aus der vereiterten Follikularcyste (die an sich schon auf dem Umweg über die Acne eine Folge der Öleinwirkung darstellt) unter dem proliferationanregenden Reiz des Schmieröls gebildet hatte, zumal gerade die Körpergegend, an



der er zur Entwicklung kam, durch die Angewohnheit des Patienten, die Hände während der Arbeit an den Seitenteilen der Hose abzuwischen, der Schädigung am stärksten ausgesetzt war. Daß gerade bei den Paraffin- und Rußcarcinomen ein derartig enger Zusammenhang zwischen einwirkendem Agens und Tumorbildung vorkommt, beweisen, abgesehen von den Tierexperimenten von Hamagiva sowie von Biering und Möller, Fälle, wie sie Tuteur (zit. nach Küntzel) und Earle (zit. nach Liebe) beobachtet haben.

Für einen reinen Paraffinkrebs wäre das jugendliche Alter des Patienten sowie die rapide Entwicklung des Tumors mit dem frühzeitigen Übergreifen auf die Lymphdrüsen außergewöhnlich, wenn man auch einerseits derartige Krebse schon bei jüngeren Personen beobachtet (vgl. Zweig oder bezüglich Schornsteinfegerkrebs Liebe) und andererseits wiederum den bösartigen Verlauf von Carcinomen Jugendlicher mehrfach betont hat (vgl. Waetzold).

Das Carcinom im jugendlichen Alter ist zwar nicht häufig, aber doch nicht so selten, wie früher vielfach angenommen wurde. Kolb hat unter einem Material von 20 043 Todesfällen an bösartigen Geschwülsten 1,8% Todesfälle bis zum 30. Jahr festgestellt, Behla unter 69 784 Todesfällen 1,3%. Nach Waetzold sind in der deutschen Armee ausschließlich des bayrischen Kontingents während der Vorkriegszeit innerhalb von 10 Jahren bei einer durchschnittlichen Stärke von 500 000 Mann 295 Fälle von bösartigen Geschwülsten, darunter 83 Krebsfälle, vorgekommen, von denen 29 die Jahrgänge von 21—25 Jahren betrafen. Was insbesondere den Hautkrebs angeht, so entfielen von den 1124 Todesfällen der Behlaschen Statistik 2,9% auf die Jahre 0—30, von 253 Hautfällen Borrmanns (chirurg. Material) 2,3% und von 327 derartigen Fällen Mellers 1,2%.

Zu der in unserem Fall beobachteten Lokalisation des Krebses wäre zu bemerken, daß sich in der Literatur nur vereinzelte Fälle von Hautkrebs der Glutäalgegend finden lassen, die in einer aus der hiesigen Klinik hervorgegangenen Dissertation von Rose „Über Rumpfhautkarzinome" zusammengestellt sind. Unter diesen zeigt ein von Richter beschriebener Fall insofern eine gewisse Ähnlichkeit mit dem unsrigen, als sich der Tumor in einem Hohlraum entwickelt hatte, den R. als eine auf dem Boden einer Folliculitis entstandene und sekundär von der Oberfläche her epithelisierte Absceßhöhle auffaßt. Im allgemeinen gilt bekanntlich jede Lokalisation außerhalb des Gesichts bei Hautcarcinomen als selten. So betrafen von den Borrmannschen Fällen 93% das Gesicht, 1,2% den behaarten Kopf, 3,1% den Rumpf und 2,8% die Extremitäten. Auch Rudolf Volkmann bezeichnet die Carcinome der Extremitäten, zu denen man die des Gesäßes wohl rechnen muß, als ungemein selten. Er hat bis 1899 223 Fälle zusammengestellt, die v. Brunn 1903 um weitere 145 ergänzte. Unter den Todesfällen der Kolbschen Statistik finden sich 0,56% maligner Tumoren an den Extremitäten, darunter aber mehr als die Hälfte Sarkome. Nach den Borrmannschen Zahlen bekommt man den Eindruck, als ob diese Lokalisation gerade bei jüngeren Personen relativ häufig vorkäme, da alle 3 Carcinome, die er bei Personen unter 20 Jahren festgestellt hat, an den Extremitäten lokalisiert waren.

Wenn ich zum Schluß noch kurz auf die bakteriologischen Befunde eingehe, so sei zunächst hervorgehoben, daß die Narben-



comedonen, die bei diesem Fall von artefizieller Acne untersucht wurden, mit Ausnahme eines Riesencomedos neben Kokken und Hefeformen stets auch „Acnebacillen" enthalten hatten, während Narbencomedonen anderer Genese nach Unna Acnebacillen wie überhaupt Mikroorganismen konstant vermissen lassen. Bei der Untersuchung der entzündlichen Veränderungen fiel vor allem die Vielgestaltigkeit des bakteriologischen Bildes auf. Zwar überwog in geschlossenen Pusteln und Abscessen der Staphylococcus albus und in den ausgedehnten fistelnden Prozessen der Streptococcus pyog. long., doch ließen sich daneben fast immer — häufig nicht kulturell, sondern nur bei direkter mikroskopischer Untersuchung (ein Hinweis auf den Wert dieser einfachen Methode!) — auch noch andere Keime nachweisen.

Unter diesen fiel mir besonders ein Mikroorganismus auf, der sich — neben anderen — mehrfach in den geschlossenen Acneknoten und offenen Phlegmonen, z. T. in großen Mengen, vorfand, zumal ich ihn bereits in einem anderen Falle, und zwar bei einem Patienten mit chronischen, fistelnden, nach einer Salvarsandermatitis am Mons pubis und am Scrotum zur Entwicklung gekommenen Infiltraten, beobachtet hatte.

Es handelte sich um diffus im Eiter verteilte, z. T. auch intracellulär gelagerte, grampositive (mit leichter Neigung zur Entfärbung) gewundene Fäden von einer durchschnittlichen Länge von $2^1/_2-4\,\mu$, häufig aber auch von $6\,\mu$ und darüber, und einer Dicke von $^1/_3-^1/_2\,\mu$, die zu einem beträchtlichen Teil echte Verzweigungen trugen und gelegentlich auch körnig zerfallen waren. Daneben waren auch kurze, oft leicht gekrümmte Formen von etwa $1\,\mu$ Länge vorhanden.

Das Wachstum auf den üblichen Nährböden war kümmerlich und kam überhaupt nur in einem Teil der Züchtungsversuche zustande. Sie bildeten auf schwach alkalischem Nähragar und ebenso auf Ascites- oder Sabouraudschem Maltoseagar bei 37° einen flachen, durchsichtigen, makroskopisch nur schwach erkennbaren, geruchlosen, vom Nährboden leicht abstreifbaren Rasen, der den Bereich des Eiterbelages nur wenig überragte und bereits nach 2 Tagen seine größte Ausdehnung und endgültige Färbung erreicht hatte. Die Weiterzüchtung glückte nur bis zur zweiten Subkultur, und zwar gleich gut unter aeroben wie anaeroben Verhältnissen; einmal auch in Bouillon. Mikroskopische Präparate aus 1—3 Wochen alten Kulturen boten das gleiche Bild wie die Eiterausstriche, nur waren die langen, gewundenen und verzweigten Fäden teilweise noch zahlreicher, während sie in jungen, 2 Tage alten Kulturen gegenüber mittellangen diphtheroiden Formen stärker zurücktraten.

Von Diphtheriebacillen ließen sich die Keime durch die Reichlichkeit der Verzweigungen, das Fehlen von Volutinkörnchen, durch ihr ver-



hältnismäßig gutes anaerobes Wachstum und vor allem dadurch unterscheiden, daß sie sich auf Löfflerserum nicht züchten ließen. Ebensowenig konnten sie mit dem „Bac. dermophilus" (Rohde) identifiziert werden. Sie gehörten vielmehr ihrem morphologischen Bilde nach zu den Streptotricheen, wenn auch ihr kulturelles Verhalten Abweichungen von dem der bisher beschriebenen Stämme aufwies, und sind möglicherweise mit Mikroorganismen ähnlichen Aussehens zu identifizieren, die bei Acne vulgaris in der ausländischen Literatur verschiedentlich beschrieben worden sind (Übersicht bei Haase) und nach Haase nur besondere Wachstumsformen des Unna-Sabouraudschen Seborrhöebacillus (der dann wohl zu Unrecht zu den Bacillen gerechnet würde) darstellen sollen.

Ob diese Hypothese, gegen die von vornherein manches spricht, zutreffend ist, ob ferner unsere Keime im allgemeinen zum bakteriellen Bilde der artefiziellen Acne gehören, und wieweit ihnen bei dieser Erkrankung oder auch sonst eine pathogene Bedeutung zukommt, wird sich erst auf Grund weiterer Untersuchungen entscheiden lassen. Bisher ist über die Mikrobiologie der artifiziellen Acne nur wenig bekannt. Sabouraud gibt an, daß das Bakterienbild der Chloracne dem der Acne vulgaris entspricht, während Ullmann bei 2 Fällen von Paraffinacne nur ganz vereinzelt Bakterien in Schnittpräparaten von Comedonen und Pusteln nachweisen konnte.

Zusammenfassung.

1. Die Atherome des behaarten Kopfes stellen im allgemeinen Epidermoide dar. Infolgedessen muß man, da die überwiegende Mehrzahl der bisher beschriebenen Atherocarcinome auf dem behaarten Kopf lokalisiert war, annehmen, daß diese sich zum größten Teil aus Epidermoiden entwickelt haben. Ein sicherer Fall von Follikularcystencarcinom liegt bisher in der Literatur nicht vor.

2. Beschreibung eines derartigen Falles, der bei einem 23jährigen mit einer Ölacne behafteten Kohlengrubenarbeiter beobachtet worden war. Das Carcinom — ein tiefgreifendes Spinalzellenepitheliom — hatte sich an der Stelle einer vereiterten Follikularcyste am Gesäß, vielleicht unter dem gleichzeitigen Reiz der Schmieröleinwirkung, entwickelt.

3. Das bakteriologische Bild der entzündlichen Efflorescenzen war bei diesem Fall nicht einheitlich, wenn auch in geschlossenen Acneknoten und -pusteln der Staphylococcus albus und in fistelnden phlegmonösen Herden der Streptococcus pyog. long. überwog. Mehrfach wurde — ebenso wie bereits früher bei einem Patienten mit chronischen, fistelnden, im Anschluß an eine Salvarsandermatitis entstandenen Infiltraten — ein zu den Streptotricheen gehörender Mikroorganismus gefunden.



Literatur.

[1]) Aschoff, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse 1895, 2. Jahrg., S. 456. — [2]) Batzdorff, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 47, S. 1127. — [3]) Behla, Zeitschr. f. Krebsforsch. **17**, 492. 1920. — [4]) Bettmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 27, S. 437. — [5]) Bierig u. Möller, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 42, S. 1361. — [6]) Blaschko, Weyls Handb. d. Arbeiterkrankheiten, Jena 1908, S. 776. — [7]) Borelius, ref. Zentralbl. f. Chirurg. 1914, S. 253. — [8]) Bornemann, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **62**, 75. 1902. — [9]) Borrmann, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **76**, 404. 1905. — [10]) Bosellini, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **45**, 81. 1898. — [11]) v. Brunn, Beiträge zur klin. Chirurg. **37**, 227. 1903. — [12]) Chiari, Zeitschr. f. Heilkunde **12**, 189. 1891. — [13]) Darier, La Pratique Dermatologique IV, 657. Paris 1904. — [14]) Dubreuilh u. Auché, 3. internat. derm. Kongr. London 1896 (1898), S. 818. — [15]) Ewald, Soziale Medizin **2**, 578. 1914. — [16]) Fabry, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 35, S. 1777. — [17]) Fabry, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **51**, 69. 1900. — [18]) Franke, Arch. f. klin. Chirurg. **34**, 507. 1887. — [19]) Franke, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **121**, 444. 1890. — [20]) Frey, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **43**, I. Suppl.-Heft S. 113. 1912. — [21]) Gaucher u. Paris, Annales de Dermatol., 1904, S. 149. — [22]) Günther, Dermatol. Wochenschr. **64**, 481. 1917. — [23]) Haase, Journ. of the Amer. Med. Assoc. **59**, 504. 1912. — [24]) Habermann, Dermatol. Zeitschr. **30**, 63. 1920. — [25]) Hesse, Beiträge zur klin. Chirurg. **80**, 494. 1912. — [26]) Hirt, Die äußeren Krankheiten der Arbeiter. Leipzig 1878, S. 31. — [27]) Jadassohn, Korrespbl. f. Schweizer Arzte 1913, Nr. 23 (Berner Ärztetag vom 22. II. 1913). — [28]) Kerl, Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 39, S. 1381. — [29]) Kolb, Zeitschr. f. Krebsforsch. **9**, 445. 1910. — [30]) Kolb, Zeitschr. f. Krebsforsch. **8**, 249. 1910. — [31]) Küntzel, Dermatol. Wochenschr. **71**, 499. 1920. — [32]) Kurtzahn, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **230**, 292. 1921. — [33]) K. B. Lehmann, v. Gruber-Rubner-Ficker, Handb. d. Hygiene IV, 2. Abteil. 335. 1919. — [34]) W. Lehmann, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **77**, 265. 1905. — [35]) Liebe, Schmidts Jahrb. **236**, 65. 1892. — [36]) Lindemann, Weyls Handb. d. Arbeiterkrankh., Jena 1908, S. 1. — [37]) Meller, Zeitschr. f. Krebsforsch. **6**, 64. 1908. — [38]) Morestin, ref. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. 1906, Jahrg. 10, S. 95. — [39]) Nieszytka, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **43**, I. Suppl. Heft, 143. 1912. — [40]) Oppenheim, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**, 272. 1921. — [41]) Péraire, ref. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. 1906, Jahrg. 10, S. 95. — [42]) Pringle, British Journ. of Dermatol. XI, 381. 1899. — [43]) Reutter, ref. Zeitschr. f. Krebsforsch. **3**, 159. 1905. — [44]) Richter, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 26, S. 796. — [45]) Rohde, Beitr. z. klin. Chirurg. **123**, 132. 1921. — [46]) Rose, Über Rumpfhautkarzinome. Inaug.-Diss. Breslau 1920. — [47]) Sabouraud, Les Maladies Séborrhéiques. Paris 1902, S. 58. — [48]) Saeger, Weyls Handb. d. Hygiene, 1. Aufl., **8**, 443. Jena 1894 — [49]) Schaumann, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **108**, 141. 1911. — [50]) Schwarz, Über ein Epithelioma papillare. Inaug.-Diss. Berlin 1904. — [51]) Török, Monatshefte f. prakt. Dermatol. **12**, 437. 1891. — [52]) Ullmann, Das österreichische Sanitätswesen, Beiheft zu Nr. 18 vom 2. V. 1912. — [53]) Unna, Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. — [54]) Unna, Med. Klinik 1908, Nr. 46, S. 1747. — [55]) R. Volkmann, Samml. klin. Vorträge, **4**, 3123. 1889. — [56]) Waetzold, Zeitschr. f. Krebsforsch. **16**, 319. 1919. — [57]) Winkler, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**, 278. 1916. — [58]) Yamagiva, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **233**, 235. 1921. — [59]) Zenker, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **54**, 72. 1917. — [60]) Zweig, Dermatol. Zeitschr. **16**, 85. 1909.



(Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Hautkrankheiten zu Greifswald
[Vorstand: Prof. W. Schönfeld].)

Untersuchungen zur Frage der Einheitlichkeit der Rückenmarksflüssigkeit in den verschiedenen Bezirken an Fällen von Dermatosen, Tripper und Frühsyphilis.

Von
Prof. **W. Schönfeld.**

(Eingegangen am 28. November 1921.)

In letzter Zeit sind in der Literatur der Hirn-Rückenmarksflüssigkeit durch die Arbeiten von Weinberg, Weigeldt und Walter wieder Fragen angeschnitten worden, die früher schon einmal eine gewisse Rolle gespielt hatten, so u. a. die Frage nach der Einheitlichkeit des Liquors in den verschiedenen Bezirken. Sie ist bis zu einem gewissen Grade mit der Frage der Bewegung der Rückenmarksflüssigkeit verbunden und führt, wenn man sie bejaht, logischerweise dazu, auch eine Bewegung des Liquors anzunehmen, sowohl vom Hirn zum Rückenmark als auch in umgekehrter Richtung, denn nur bei einer solchen in beiden Richtungen könnte einer Schichtenbildung der Rückenmarksflüssigkeit am ehesten entgegengewirkt werden, während eine Bewegung nur in der Richtung Hirn → Rückenmark eine Sedimentierung von Liquorbestandteilen zur Folge haben müßte. Von welcher Ausdehnung solche Bewegungen wären, das ist eine andere Sache. Mit diesen Strömungsverhältnissen hat sich in jüngster Zeit wieder Becher vor allem beschäftigt. Er kommt zu dem Schluß, daß „derselbe Mechanismus, der zum großen Teil die Hirnvolumschwankungen ermöglicht", „auch die Liquormischung im spinalen Arachnoidealsack" verursacht.

Praktisch ist die Frage der Einheitlichkeit der Rückenmarksflüssigkeit in den verschiedenen Bezirken um so wichtiger, als nur bei ihrem Vorhandensein die Lumbalpunktion Aufschluß über den Zustand des Gesamtliquors zu geben vermag, im anderen Falle würde sie es nur ungefähr über die Höhe geben, in der die Punktion vorgenommen wurde.





Weinberg nimmt nun auf Grund der pathologischen Fälle seines Materials eine Schichtenbildung der Rüchenmarksflüssigkeit an, und Weigeldt nimmt auf Grund seines Materials (382 pathologische, 124 normale Fälle) u. a. in folgenden Sätzen dazu Stellung:

„Im gesamten Liquorsystem läßt sich — nach möglichster Ruhigstellung des Körpers — eine gewisse Schichtenbildung auch beim Normalen nachweisen."

„Punktionen in verschiedenen Höhen beweisen die allmähliche Zunahme der Zellen von cervikal nach lumbal noch deutlicher."

Soweit für den normalen Liquor und für den pathologischen:

„Die Liquorschichtung wird auch durch die Untersuchungen pathologischen Liquors bestätigt[1]), ist jedoch durch die pathologischen Verhältnisse oft verwischt, bald verstärkt, bald vermindert."

Walter spricht ebenfalls von einer Art „Schichtung". Weinberg und Weigeldt kamen zu ihren Schlußfolgerungen wohl vor allem auf Grund der fraktionierten Liquoruntersuchung.

Mir schien diese Frage der Einheitlichkeit der Rückenmarksflüssigkeit besonders bei den Fällen, die wir Syphilidologen zur Untersuchung bekommen, praktisch zu wichtig, um nicht noch einmal dazu an der Hand der fraktionierten Liquoruntersuchung Stellung zu nehmen.

Es liegt in der Natur der Sache, daß man sich nach Maßgabe der vorhandenen Untersuchungsmethoden am Lebenden am besten der fraktionierten Untersuchung und hierbei wiederum der Bestimmung des Zell- und Eiweißgehaltes bzw. der WaR. bedienen wird.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Punktiert wurde für gewöhnlich in rechter Seitenlage in verschiedenen Höhen. Diese wechselten zwischen den XI. Brust- und V. Lendenwirbel. In der Regel wurden auf einmal 4 Portionen zu je 5 ccm entnommen, die Zellen in der Fuchs-Rosenthalschen Zählkammer gezählt, der Eiweißgehalt nach Nonne und Pándy bestimmt, der Druck (auf Wasser bezogen) am Anfang und nach Ablauf von 15 ccm bestimmt. Bei den pathologischen Fällen wurde auch die WaR. im Liquor angestellt, allerdings wegen der hohen Kosten, nur mit der Gesamtmenge. Doch halten wir bei weiteren Untersuchungen zu dieser Frage die getrennte Untersuchung der WaR. bei jeder Einzelportion für nicht unwichtig.

Die WaR. im Blute und die S.-G.-R. wurde bei allen angestellt.

Einzelne Fälle wurden wiederholt punktiert (2—4 mal), entweder in derselben Höhe oder in verschiedenen Höhen. Untersucht wurden alle von mir persönlich.

Ihre Zahl beläuft sich vorderhand nur auf 63 Fälle mit 93 Punktionen und 372 Einzeluntersuchungen[2]).

Es handelt sich

1. um Fälle von Dermatosen und Tripper,

2. um Fälle von Syphilis II mit Zellwerten bis zu 10 Zellen, mit und ohne Eiweißvermehrung und ohne Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems,

3. um Fälle von Syphilis II mit Zellwerten über 10 Zellen und sonstigen pathologischen Liquorveränderungen, ohne klinische Erscheinungen von seiten des Zentralnervensytems.

[1]) Im Original gesperrt gedruckt.

[2]) Weitere Untersuchungen sind im Gange.



I. Fälle von Dermatosen und Tripper.

Es sind 19 Fälle mit 25 Punktionen und 98 Einzeluntersuchungen. Sie waren nach unseren heutigen Untersuchungsmethoden frei von Syphilis. Im einzelnen bestehen sie aus:

1. Dermatitis herpetiformis, 2 Fälle,
2. Lupus vulgaris (darunter 1 disseminatus), 3 Fälle,
3. Lupus erythematodes, 2 Fälle,
4. Psoriasis vulgaris, 2 Fälle,
5. Scabies, 5 Fälle,
6. Tripper des Mannes (1 mit Nebenhodenentzündung rechts, 1 mit Imbecillität), 4 Fälle,
7. Tripper beim Weibe, 1 Fall.

6 Fälle wurden 2 mal punktiert.

Der Punktionshöhe nach verteilen sie sich auf XII/I [1]) 1, I/II 7, II/III 6, III/IV 10, IV/V 1.

20 wiesen in allen Portionen einen Zellgehalt bis zu 5 [2]) Zellen im Kubikmillimeter auf. Hierbei zeigten sich 2 mal Schwankungen bis zu 3 Zellen bei einer von 4 Portionen.

5 zeigten in 1 von 4 Portionen einen Grenzwert (6—10) Zellen, es bestanden bei zweien Unterschiede bis zu 4 Zellen, bei dreien Unterschiede bis zu 5 Zellen. Bei den 25 Punktionen waren bei den Einzeluntersuchungen am zellreichsten 10 mal die erste Portion (darunter befinden sich 2 zwischen I/II, 2 zwischen II/III, 5 zwischen III/IV punktiert, 1 zwischen IV/V punktiert) das wären 40%.

12 mal war die zweite Portion die zellreichste (darunter befinden sich 1 zwischen XII/I, 3 zwischen I/II, 3 zwischen II/III, 5 zwischen III/IV Punktierte) = 48%. 2 mal war die dritte Portion die zellreichste (bei den Punktionshöhen I/II und II/III) = 8%.

1 mal die vierte (Punktionshöhe I/II) = 4%.

Bei dieser Zusammenstellung sind natürlich auch ganz geringe Unterschiede von 0,1 an berücksichtigt.

2 mal kamen gleiche Werte bei den Höchstzahlen vor (1 mal bei der I. und II. Portion, 1 mal bei der I. und IV. Portion [3]).

Unabhängig von der Punktionshöhe tritt ein Überwiegen der beiden ersten Portionen hervor.

Der Eiweißgehalt war bei allen Portionen desselben Falles immer der gleiche, d. h. wenn die Phase I oder auch die Pándysche Reaktion negativ war, so war sie es durchgehend bei allen 4 Portionen oder umgekehrt.

Ein Druck über 200 (im Liegen) war 3 mal vorhanden. Im Liegen waren 21, im Sitzen 4 punktiert worden.

Erwähnen möchte ich noch, wenn es auch nicht unmittelbar in diesen Zusammenhang gehört — ich verweise deshalb auf meine Arbeit:

---

[1]) Die römischen Zahlen geben die Brust- bezw. Lendenwirbel an.

[2]) Im Unterschied zu Weinberg ist bei den Zellzahlen nicht die Gesamtzahl der in der Zählkammer vorhandenen Zellen, sondern die durch die Formel $\frac{a \cdot 11}{32}$ errechnete Zahl zu verstehen, wobei a die Gesamtzahl der in der Zählkammer vorhandenen Zellen ist. 0—5 normal, 6—10 Grenzwert.

[3]) Kamen zufällig bei mehreren Portionen dieselben Werte vor, und waren dies die Höchstzahlen, so ist immer die höhere Portion als die zellreichere gerechnet worden.



„Über Befunde in der Rückenmarksflüssigkeit bei nervengesunden Menschen", Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1919 —, daß wir bei 6 Fällen mit 8 Punktionen eine positive Phase I feststellten, und zwar bei 2 Fällen von Tripper beim Manne (1 mit Nebenhodenentzündung, ein 2. mit Imbecillität), bei 2 Fällen von Lupus vulgaris (1 Disseminatus mit einem Anfangsdruck von 290 im Liegen), bei je 1 Fall von Dermatitis herpetiformis und Scabies.

Der eine Fall von Tripper scheidet wegen seiner gleichzeitigen Imbecillität aus, es bleiben 5 Fälle mit 7 Punktionen.

Der Tripper und die Dermatitis herpetiformis wurden 2 mal in Abständen von je 5 Tagen (zwischen III/IV und I/II bezw. zwischen III/IV und IV/V) punktiert. Sie hatten immer die positive Phase I, diese hatte sich bei der Scabies erst bei der zweiten Punktion (zwischen III/IV), die 8 Tage nach der ersten (zwischen I/II) erfolgt war, eingestellt.

Die beiden Fälle von Lupus vulgaris waren nur einmal punktiert worden (zwischen II/III und III/IV).

Die Pándysche Reaktion war bei allen Fällen + gewesen.

Die Zellzahlen schwankten bei ihnen in physiologischen Breiten unter 5,0 bis auf die erste Portion der zweiten Punktion der Dermatitis herpetiformis, hier waren die Zahlen folgende: I. Portion 6,2, II. Portion 2,8, III. Portion 3,1, IV. Portion 2,8.

Diese Beobachtungen sind eine Bestätigung meiner schon aus früheren Befunden gezogenen Schlußfolgerungen: „In seltenen Fällen können vollkommen Gesunde, bezw. solche, die an Krankheiten ohne Beteiligung des Zentralnervensystems leiden, bei wiederholten Untersuchungen der Rückenmarksflüssigkeit regelmäßig eine positive Phase I aufweisen" und zum anderen „In zu kurzen Zwischenräumen bei liquornormalen Fällen aufeinanderfolgende Punktionen können sowohl eine Vermehrung des Zellgehaltes als des Eiweißgehaltes, bezw. beides hervorrufen."

Das scheint also auch der Fall zu sein, wenn die Punktionen in verschiedener Höhe erfolgt sind.

Weinberg hat ebenfalls „häufig Vermehrung gesehen — vielfach aber auch nicht".

Und Weigeldt schreibt über den normalen Liquor: „Nicht unerwähnt möchte ich lassen, daß frühere Lumbalpunktionen infolge der Liquorströmungen, Heilungs- und Entzündungsvorgänge die physiologischen Verhältnisse nicht unwesentlich verändern."

Mit anderen Worten, er scheint ähnliche Beobachtungen wie ich gemacht zu haben.

Gertrud Hammerstein, die nach endolumbaler Salvarsanzuführung einige Fälle am folgenden Tage punktierte, fand „überraschenderweise eine starke Hyperleukocytose und getrübten Liquor auch bei Patienten ohne Fieber und ohne irgendwelche Beschwerden".

Also hier bei pathologischen Fällen durch einen reizenden Eingriff Zellvermehrung!



II. Fälle von Syphilis II mit Zellwerten bis zu 10 Zellen, mit und ohne Eiweißvermehrung, ohne Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems.

Es handelt sich um 35 Fälle mit 54 Punktionen und 215 Einzeluntersuchungen. Sie wurden z. T. vor, während und nach der Behandlung, z. T. während einer oder zweier dieser Zeitabschnitte einmal oder mehrmals punktiert. 12 Fälle 2 mal, 2 3 mal, 1 4 mal.

Es entfallen auf den Höhenquerschnitt XI/XII 1, auf XII/I 5, auf I/II 10, auf II/III 17, auf III/IV 21, auf IV/V 1.

41 weisen bei allen 4 Portionen einen Zellgehalt unter 5 auf, ohne daß dabei ein Hervortreten einer höheren oder tieferen Punktionsstelle aufgefallen wäre.

Ein Fall zeigte Schwankungen bis zu 3 Zellen (zwischen I/II punktiert, 3 einen Unterschied bis zu 4 Zellen bei einer von 4 Portionen (zwischen XII/I, II/III, III/IV punktiert). Die übrigen Schwankungen hielten sich unter 3 Zellen im Kubikmillimeter. 14 Punktionen erreichten einen Grenzwert zum mindesten in einer der 4 Portionen (2 zwischen I/II, 5 zwischen II/III, 7 zwischen III/IV punktiert). 5 mal fand sich bei diesen 14 Punktionen ein Unterschied von 3 Zellen, (bei zweien zwischen II/III, dreien zwischen III/IV Punktierten); je 2 mal ein solcher von 4 und 5 Zellen (Punktionshöhe zwischen II/III und III/IV).

Von sämtlichen 55 Punktionen war 20 mal (1 zwischen XI/XII, 2 zwischen XII/I, 5 zwischen I/II, 5 zwischen II/III, 6 zwischen III/IV, 1 zwischen IV/V punktiert) die erste Portion am zellreichsten = 32%,

29 mal (2 zwischen XII/I, 3 zwischen I/II, 10 zwischen II/III, 14 zwischen III/IV punktiert) die zweite Portion = 53%,

3 mal (1 zwischen XII/I, 2 zwischen II/III punktiert) die dritte Portion = 5,5%,

3 mal (2 zwischen I/II, 1 zwischen III/IV punktiert) die vierte Portion = 5,5%.

Gleiche Werte bei den Höchstzahlen[1]) fanden sich 3 mal (je 1 mal bei der I. und III., I und IV., 1 mal bei der II. und IV. Portion).

Auch hier trat wieder ein Überwiegen der Zellen in den ersten beiden Portionen hervor.

Der Eiweißgehalt nach Nonne und Pándy war bei allen Portionen derselben Entnahme durchgehend gleich, entweder + oder 0, im einzelnen gingen natürlich die beiden Reaktionen auseinander.

Im Liegen wurden 49, im Sitzen 5 punktiert.

III. Fälle von Syphilis II mit Zellwerten über 10 Zellen und sonstigen pathologischen Liquorveränderungen, ohne klinische Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems.

Unter diese Reihe fallen vorläufig nur 9 Fälle mit 14 Punktionen und 59 Einzeluntersuchungen. 5 Fälle wurden 2 mal punktiert.

Der Punktionshöhe nach verteilen sich die Fälle auf 3 zwischen I/II, 6 zwischen II/III, 3 zwischen III/IV, 2 zwischen IV/V Punktierte.

Bei dreien kam ein Übergang von pathologischen zu Grenzwerten bezw. zu normalen Zellzahlen vor. Diese sind:

1. H. Therese, 20 J. Sy. II. P.-H.[2]) II/III.

I.	II.	III.	IV. Portion.
9	17	13,4	11 Zellen.

[1]) Vergl. Anm. 3 auf S. 286.

[2]) P.-H. = Punktionshöhe.



2. G. Charlotte, 20 J. Sy. II. P.-H. II/III.

I.	II.	III.	IV. Portion.
19.	17,7.	9,3.	3,4 Zellen.

3. V. Peter, 24 J. Sy. II. P.-H. III/IV.

I.	II.	III.	IV. Portion.
14.	14,1.	10,3.	7,2 Zellen.

Im übrigen wies zwischen 10—15 Zellen 1 Fall auf (P.-H. II/III). Die anderen 10 Punktionen hatten von 15 bis zu 132 Zellen, allerdings nicht bei demselben Punktionsfall, sondern die größten Unterschiede zwischen den einzelnen Portionen waren bei vier 4—7 Zellen, bei vier 10—15 Zellen, bei einer 30 Zellen, bei einer 40 Zellen, immer in pathologischen Werten über 10 Zellen sich haltend.

Punktiert waren 3 zwischen I/II, 4 zwischen II/III, 1 zwischen III/IV, 2 zwischen IV/V.

Die erste Portion war am zellreichsten bei 8 (P.-H. 2mal I/II, 3mal II/III, 2mal III/IV, 1mal IV/V) = 57%, die zweite bei 4 (P.-H. 3mal II/III, 1mal IV/V) = 29%, die dritte und vierte bei je 1 (P.-H. I/II und III/IV) = 7%.

Gleiche Höchstwerte in den Zellzahlen wies 1 Fall auf in der I. und II. Portion. 11 waren im Liegen punktiert worden, 3 im Sitzen.

Auch hier sind wieder die beiden ersten Portionen am zellreichsten. Bei diesen höheren primären Zellzahlen finden sich auch größere Unterschiede zwischen den einzelnen Portionen. Eine Abhängigkeit des Zellgehaltes von der Punktionshöhe ist nicht zu erkennen, in der Weise etwa, daß die in niederen Höhen punktierten zellreicher wären, einen Befund, den man im Sinne einer Sedimentierung verwerten könnte.

Lassen vorstehende Befunde auf eine Einheitlichkeit der Rückenmarksflüssigkeit in verschiedenen Bezirken schließen?

Eigentlich wäre nach unserem bisherigen Untersuchungsmaterial die Frage enger zu fassen und müßte lauten: „Haben sich bei fraktionierter Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit an Fällen von Dermatosen, Tripper und Frühsyphilis unter Zugrundelegung der Zellzählung in der F.-R.-Zählkammer, der Nonneschen und Pándyschen Reaktion als Untersuchungsmethoden, Anhaltspunkte für eine Schichtenbildung vom XI. Brustwirbel bis zum V. Lendenwirbel ergeben?"

Doch folgende Betrachtung zeigt, daß wir statt des Bezirkes vom XI. Brustwirbel bis zum V. Lendenwirbel, ohne eine grobe Ungenauigkeit zu begehen, die gesamte Rückenmarksflüssigkeit unserer Fragestellung zugrunde legen können.

Bei einer durchschnittlichen Entnahme von 20 ccm Liquor wird man den Herkunftsort der Zellen nicht nur der Punktionshöhe gleichzusetzen haben, sondern es wird sich Flüssigkeit sowohl aus höheren, als auch aus tieferen Querschnitten des spinalen Arachnoidealsackes, als es der Punktionshöhe entspricht, beimischen.

Im einzelnen wissen wir ja noch nicht, wieviel die Gesamtmenge der



Hirn-Rückenmarksflüssigkeit bzw. der Rückenmarksflüssigkeit an sich beträgt. Sie wird vielleicht auch unter normalen Verhältnissen zu verschiedenen Zeiten bei denselben Individuen nicht immer die gleiche sein. Nach F. K. Walter befindet sich etwa die Hälfte der Gesamtmenge des Liquors im Subarachnoidealraum des Rückenmarkes. Die Gesamtmenge der Hirn-Rückenmarksflüssigkeit wird verschieden hoch angegeben (siehe Schönfeld, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **127**, 425). Ob die Lage während der Punktion (Sitzen, Liegen) in so hohem Grade eine unterschiedliche Bedeutung für das Zuströmen des Liquors aus höheren und tieferen Bezirken hat, wie Walter es annimmt, scheint uns nicht recht wahrscheinlich. Walter vertritt die Meinung, daß bei der Punktion in Seitenlage „infolge des gleichartigen dynamischen Druckes von allen Seiten Flüssigkeit zum Ausflußrohr zuströmt", im Gegensatz zur Punktion im Sitzen „wobei durch den statischen Druck der Liquor nur von oben nachfließen kann".

Es wird wohl bei beiden Stellungen während der Liquorentnahme aus höheren und tieferen Bezirken ein Zuströmen stattfinden!

Dafür spricht auch unseres Erachtens die Beobachtung, daß man bei artefiziell durch die Punktionsnadel während der Punktion in den Arachnoidealsack gesetzten Blutungen beim unmittelbaren Eingehen oberhalb und unterhalb der ersten Punktionsstelle, gleichgültig, ob man im Sitzen oder Liegen punktiert hatte, zum mindesten mikroskopisch nachweisbare rote Blutkörperchen bei der zweiten Punktion erhält. Wäre Walters Ansicht zutreffend, so dürfte man bei der Punktion im Sitzen nach Eintreten einer Blutung und unmittelbarem Eingehen an einer höheren Stelle kaum reine Blutkörperchen finden.

Das ist aber nicht die Regel und der gegenteilige Befund ist zum mindesten keine Stütze für die Anschauung der Schichtenbildung der Rückenmarksflüssigkeit. Bei einer solchen Blutung werden zwar noch etwas kompliziertere Verhältnisse eine Rolle spielen, als das bloße passive Hinaufgetragenwerden der roten Blutkörperchen durch eine vorhandene Liquorbewegung.

Was nun die Unterschiede der Zellzahlen bei den einzelnen Portionen bei der fraktionierten Untersuchung anlangt, so sind diese fast immer zu finden, unabhängig von der Punktionshöhe. Sie sind um so größer, je höher die primären Zahlen sind. Auch die Größe der primären Zellzahlen ist unabhängig von der Punktionshöhe.

Sind diese Unterschiede mit einer Schichtenbildung der Rückenmarksflüssigkeit zu erklären?

Bei dem von uns geübten Vorgehen bei der Zellzählung wurden die einzelnen Portionen nach ihrer zeitlichen Reihenfolge bei der Entnahme gezählt. Hierbei zeigte sich auch der größere Zellreichtum der ersten Portion, ein Befund, den Weigeldt ebenfalls erhoben hat.



Diese Schwankungen der Zellzahlen sind (siehe oben) schon lange beobachtet worden, allerdings nicht bei einer systematisch durchgeführten fraktionierten Liquoruntersuchung, sondern bei systematischen Doppelzählungen aus derselben Portion, eventuell noch unter der Heranziehung der sog. „Französischen Methode" als Paralleluntersuchung.

Man hatte aber aus diesen Schwankungen nicht auf eine Schichtenbildung geschlossen, sondern schrieb die physiologischen Schwankungen oder den Fehlerquellen der Methode bzw. beiden zu.

Es ist hier nicht der Raum, auf diese Einzelheiten noch einmal einzugehen, sie sind in meiner Arbeit (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **127**, 453. 1919) erörtert. Und unserer Ansicht nach sind auch die Unterschiede in den Zellzahlen, wie wir sie oben gefunden haben, auf die angedeuteten Momente zurückzuführen. Es ist seinerzeit von Fuchs und Rosenthal von vornherein darauf hingewiesen worden, daß das Punktat ganz frisch „noch warm" zur Untersuchung kommen muß, will man die Ergebnisse verwerten, das betont auch G. Baumgardt in ihrer Arbeit wieder.

Mit diesen Fehlerquellen, besonders mit dem Zugrundegehen der Zellen läßt sich nicht nur das Auseinandergehen der Zellzahlen bei den einzelnen Portionen, sondern auch das Überwiegen der Zellmenge bei den ersten Portionen erklären.

Bei einem Geübten dauert immerhin eine Zählkammeruntersuchung bei normalen Zellwerten etwa 10 Minuten, sind mehr Zellen vorhanden, dann entsprechend länger, um so mehr können sich die Fehlerquellen auswirken.

Gegen eine Schichtenbildung spricht in unseren Fällen noch eindeutiger der ständig übereinstimmende Ausfall der Eiweißreaktionen bei den 4 Portionen derselben Punktion. Hierbei ist der gleichartige Ausfall der hoch empfindlichen Pándyschen Reaktion noch überzeugender, als der gleichartige Ausfall der Nonneschen Reaktion.

Solche Beobachtungen, wie Weinberg eine anführt:

12. J. St. Lues II.	Port. I	Port. II	Port. III.
	121	8	12
nach unserer Berechnung:	42	2	4

wobei sich ein Übergang von hohen pathologischen Werten zu ganz niedrigen normalen Zahlen findet bei derselben Punktion, haben wir bisher nicht machen können. Ob derartige Fälle sich nur aus den Fehlerquellen erklären lassen, mag vorderhand dahingestellt bleiben. Es gehören mehrfache derartige Beobachtungen dazu, um Stellung nehmen zu können.

Bei einer Verlegung des Spinalkanales durch irgendein Hindernis wäre es nichts besonders Auffallendes, wenn man bei Punktionen in verschiedener Höhe auseinandergehende Zell- und Eiweißwerte fände.



Von einer solchen Annahme gingen sogar **Marie, Pierre, Foix** und **Robert** aus, um die Höhe einer Rückenmarkskompression zu bestimmen. Sie punktierten in mehrfacher Höhe und nahmen als den Sitz der Verlegung die Grenze zwischen dem erhöhten und normalen Eiweißgehalt an.

In 2 Fällen von Tuberkulose der Wirbelsäule hatten sie positive Ergebnisse im Sinne ihrer Annahme, in einem 3. Fall nicht. Die Diagnose war bei diesem zweifelhaft.

Das sind Fälle, in denen keine Einheitlichkeit der Rückenmarksflüssigkeit in den verschiedenen Bezirken vorhanden ist und in denen uns die einzelne Lumbalpunktion keinen Aufschluß gibt über den Gesamtzustand der Rückenmarksflüssigkeit.

Abgesehen von solchen Fällen und den oben angeführten **Weinberg**schen Fall, für den wir vorderhand noch keine befriedigende Erklärung haben, läßt sich für jene Fälle, die dem Syphilidologen in der Regel zur Untersuchung kommen werden, der Satz vollkommen aufrecht erhalten, den ich 1917 (l. c. S. 428) schrieb:

„Es liegt unseres Erachtens gegenüber den zahlreichen Veröffentlichungen, die betonen, keine in die Augen fallenden Unterschiede gefunden zu haben, und ebenso nach unseren eigenen Erfahrungen keine Veranlassung vor, anzunehmen, erstens, daß der Ventrikel und Spinalliquor nicht kommuniziere und zweitens, daß nach der Punktionshöhe der Gehalt an Zellen und Eiweiß in der Mehrzahl der Fälle wechsele.“

Zusammenfassung:

1. Mit der von uns angewandten Art der Untersuchung hat sich bei fraktionierter Liquorentnahme kein überzeugender Anhaltspunkt für eine Schichtenbildung und Sedimentierung der Rückenmarksflüssigkeit ergeben bei liquornormalen und liquorpathologischen Fällen von Dermatosen, Tripper und Frühsyphilis.

2. Unterschiede in der Zellzahl der Einzelportionen kommen vor bei fraktionierter Entnahme. Sie können um so größer sein, je höher die primäre Zellzahl ist. Sie sind durch die Fehlerquellen der Zählkammermethode erklärbar, ebenso der größere Zellreichtum der ersten Portionen.

3. Abgesehen von den Fällen, die eine Verlegung des Spinalkanales aufweisen, gibt eine einzelne Lumbalpunktion Auskunft über den derzeitigen Gesamtzustand des Liquors, zumal bei Fällen, die für gewöhnlich dem Syphilidologen zur Untersuchung kommen werden.



Literatur.

[1]) Becher, Zur Frage der Liquorströmung im spinalen Arachnoidealsack. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 27, S. 839. — [2]) G. Baumgardt, Bemerkungen zur Technik der Lumbalpunktatsuntersuchungen. Dissert. Heidelberg 1918. — [3]) G. Hammerstein, Zur Therapie der Syphilis des Zentralnervensystems. Vortrag, gehalten in der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur zu Breslau am 19. XI. 1920. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 9, S. 199. — [4]) Marie, Pierre, Foix und Robert, Service, que peut rendre la ponction rachidienne pratiquée à des étages différents pour le diagnostic de la hauteur d'une compression médullaire (Pariser Neurol. Gesellsch.). Rev. neur. **21**, (I), 7. XII. 1913. Ref. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. R. 8, 1607 (S. 710). 1914. — [5]) Schönfeld, Über Befunde in der Rückenmarksflüssigkeit bei nervengesunden Menschen. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **64**, 300. 1919. — [6]) Schönfeld, Die Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit, ihre Methoden und ihre Ergebnisse mit besonderer Berücksichtigung der Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **127**, 415. (Literatur). — [7]) Walter, Zur Frage der Liquorströmung und der Homogenität des Liquor cerebrospinalis. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 42, S. 1352. — [8]) Weigeldt, Regelmäßige Unterschiede in der Zusammensetzung des Liquors an verschiedenen Stellen des Subarachnoidealraumes. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 27, S. 838. — [9]) Weinberg, Über die fraktionierte Liquoruntersuchung. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 19, S. 577.



(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Breslau [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Jadassohn].)

Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Acrodermatitis chronica atrophicans.

Von

Dr. **Max Jessner**
Oberarzt der Klinik.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Dezember 1921.)

Ich möchte meiner Mitteilung über Acrodermatitis chronica atrophicans im Bd. 134 ds. Archivs im folgenden einige weitere Beobachtungen bei dieser Erkrankung folgen lassen:

I. Zunächst sei die **auffallende Häufigkeit des Auftretens der Acrodermatitis chron. atroph.** in den letzten Jahren hervorgehoben. Es kann wohl kein Zufall sein, daß wir an der Klinik — 3 Fälle aus der Privatpraxis von Herrn Geh.-Rat Jadassohn mitgerechnet — in den letzten 2 Jahren 21 Fälle gesehen haben. Von diesen waren 17 Frauen und 4 Männer. Es ist also ein sehr starkes Überwiegen des weiblichen Geschlechts zu konstatieren, eine Tatsache, die mit den bisherigen Statistiken (Finger und Oppenheim, Rusch) in Widerspruch steht. Irgendeine Erklärung hierfür ist natürlich vorläufig unmöglich.

II. Subcutane harte Knoten am Ellenbogen.

In der eingangs erwähnten Mitteilung habe ich zum Schluß 2 Fälle von Acroderm. chron. atroph. beschrieben, die beide unmittelbar am Olecranon kleine, harte, subcutane, mit dem Knochen anscheinend ziemlich fest verbundene Knoten aufwiesen. Ich ließ es dahingestellt, ob und in welcher Beziehung diese Knoten zur Acroderm. chron. atroph. stehen. Wir haben neuerdings in 2 Fällen wiederum den gleichen Befund erheben können, und dieses Mal ist es möglich gewesen, Teile der Knoten zu excidieren. Ich möchte das, was sich hierbei ergeben hat, kurz berichten.

Eingehende Krankengeschichten erübrigen sich wohl; ich gebe sie in Stichworten:

Fall 1. 52jährige Frau B. H. Kombination von Acroderm. chron. atroph. aller Extremitäten mit Anetodermia maculosa. An beiden Unterschenkeln ausgesprochen sklerodermatische Veränderungen, rechts gegen die atrophische Haut sehr scharf, genau wie bei Sclerodermie en plaques, abgesetzt. An beiden Unterschenkeln mehrere Ulcera. Arme weniger befallen, z. T. noch im entzündlich-infiltrativen Stadium. Auf dem rechten Handrücken fünfmarkstückgroßer Herd von Tbc. verrucosa cutis. Unterhalb des linken Ellenbogens unmittelbar neben dem Olecranon fühlt man einen subcutanen, harten, auf dem Knochen kaum verschieblichen, mandelgroßen Knoten.

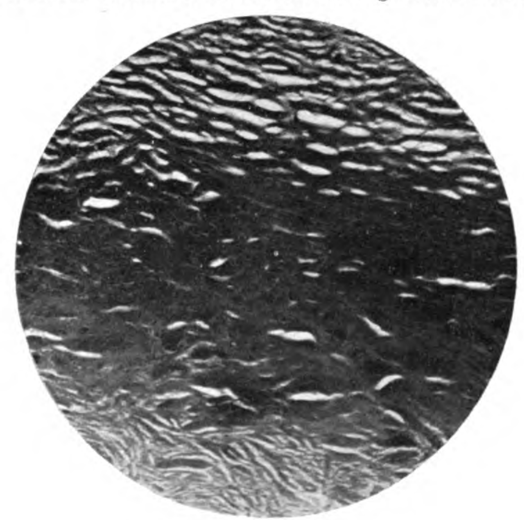


Abb. 1.

Bei der Operation findet sich, im subcutanen Fett gelegen, ein mandelförmiges, sehr hartes Gebilde, das mit dem Periost (?) anscheinend verwachsen ist und wie Knorpel aussieht. Es wird zur Hälfte mit der darüber befindlichen Haut exzidiert.

Histologischer Befund. Hornschicht zum Teil lamellös abgelöst. Epithel verdünnt. Epithel-Cutisgrenze gerade. Cutis ödematös, in einer ziemlich gleichmäßig breiten Schicht durchsetzt von einem dicht unter dem Epithel beginnenden Infiltrat, das aus Rundzellen mit stellenweise mehr oder weniger starkem Gehalt an Plasmazellen besteht. In den tieferen Schichten der im ganzen schmalen Cutis ist das Infiltrat schwächer und vornehmlich um die hoch gelegenen Schweißdrüsen angeordnet (im ganzen also das Bild einer Acrodermatitis im entzündlich-infiltrativen Stadium). Im subcutanen Fettgewebe liegt, allseitig von diesem umgeben, nur durch einzelne schmale bindegewebige Stränge mit der Cutis verbunden, ein Tumor. Sein Durchschnitt gleicht etwa einem Dreieck, dessen Basis senkrecht zur Hautoberfläche liegt, während die Schenkel, mehr oder weniger mit der Hautoberfläche parallel laufend, sich in sehr spitzem Winkel vereinigen. (Dieser Durchschnitt entspricht etwa dem einer halben Mandel; cf. Krankengeschichte.) Der Tumor besteht in den äußeren Teilen aus zumeist längs getroffenen, kernarmen Bindegewebsbündeln, deren Fasern vielfach auseinandergedrängt, und deren Zwischenräume von ziemlich reichlichem Infiltrat aus Rundzellen und zumeist wenigen Plasma-

zellen durchsetzt sind. Außerdem werden diese Lumina stellenweise ausgekleidet von langen schmalen endothelartigen Zellen, deren Kerne nur z. T. hell sind, z. T. schmal und chromatinreich. Gegen das Zentrum des Tumors treten diese collagenen Bündel zusammen zu einem Geflecht von etwa 3—4 mal so breiten Massen, die aber ebenfalls bündelartig angeordnet sind. An diesen sehr breiten bindegewebigen Gebilden ist die fibrilläre Struktur z. T. sehr deutlich sichtbar, andere Stellen von ihnen sehen wie gekörnelt aus, an anderen wiederum kann man kleinste tröpfchenförmige Gebilde erkennen. Auch diese breiten Massen sind durch Spalten getrennt, die kein Infiltrat enthalten, aber ebenfalls an den Rändern jene langen

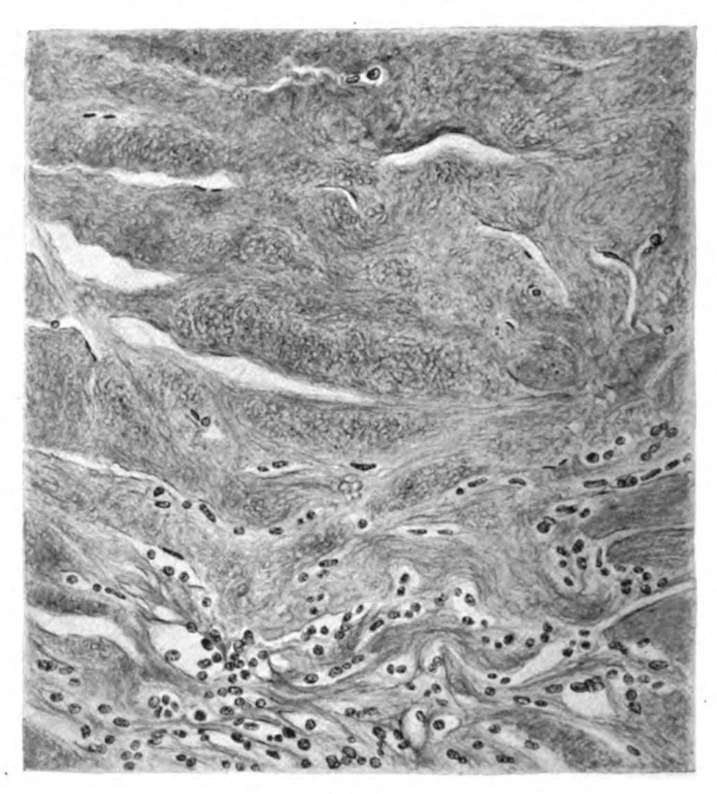


Abb. 2.

schmalen endothelartigen Zellen mit hellen oder dunklen Kernen aufweisen (s. Abb. 2). Im van Gieson-Präparat sind diese zentralen Teile des Tumors im Gegensatz zu dem leuchtenden Rot der bindegewebigen Randpartien schwächer und matter gefärbt; bei Mallory-Färbung sind sie dunkler blau als das collagene Gewebe der Randpartien und der Cutis, einzelne Stellen nehmen sogar einen etwas rötlichen Farbenton an; bei Färbung mit polychromem Methylenblau-Orange-Tannin-Orcein sind die breiteren Bündel gelbgrün, die schmäleren gelblichbraun; bei Färbung mit Safranin-Wasserblau-Tannin die breiten und ein Teil der schmäleren dunkelblau mit einem Stich ins Rötliche; bei Färbung mit Carbolfuchsin-Wasserblau-Tannin nimmt das ganze collagene Gewebe, auch das der Cutis, teils rote, teils blaue, teils ein Gemisch dieser Farben an; bei Färbung mit Wasserblau-Orcein zeigt alles etwa den gleichen blauen Ton. Bei Färbung mit Orcein-polychromem Methylenblau-Tannin sind die breiteren Bündel bräunlich-blau tingiert, die schmäleren gelblich-

braun, bei Weigert-Fibrinfärbung und Färbung mit Orcein-polychromem Methylenblau endlich ist ein deutlicher Unterschied zwischen den breiten zentralen Massen und den Randpartien nicht zu konstatieren. Die Amyloidfärbung fällt negativ aus. (Abb. 1 zeigt das Zentrum des Tumors bei schwacher Vergrößerung, Abb. 2 eine Stelle aus der Übergangszone von Zentrum und Randpartie. Zeiß D. D. Ok. 2.)

Im Fettgewebe unterhalb des Tumors recht starke Infiltrate um die Gefäße, hier mit z. T. sehr reichlichem Gehalt an Plasmazellen. Die elastischen Fasern fehlen in der breiteren Infiltrationszone unter dem Epithel vollständig, sind in der tieferen Cutisschicht z. T. normal, z. T. schollig, in dem Tumor von wechselnder Stärke und Färbbarkeit, ungleich verteilt, aber fast überall vorhanden.

Kalk ist nicht nachweisbar.

Fall 2. 72jähriger Mann A. W. Krankheitsbeginn vor 9 Jahren, angeblich zuerst am linken Bein nach Abnahme mehrerer wegen Knöchelbruchs angelegter Gipsverbände mit starker blaurötlicher Schwellung; jetzt zumeist ausgesprochene Hautatrophie aller Extremitäten, keine sklerodermatischen Veränderungen. Am linken Ellenbogen mehrere cutane, vorspringende, haselnußgroße, harte, leicht verschiebliche Knoten. Am rechten Ellenbogen, dessen Haut noch etwas infiltrativ-entzündlich, dicht unterhalb des Olecranon, bohnengroßer, auf anscheinend verdicktem Periost gelegener, harter Tumor, auf der Unterlage kaum verschieblich, nicht mit der Haut verwachsen. Es wurden exzidiert:

a) Cutaner Tumor vom linken Ellenbogen.

Histologischer Befund: Hornschicht fast überall verbreitert und aufgelockert, Epithel ungleich hoch, z. T. normal, z. T. verdünnt, Reteleisten mehr oder weniger ausgeprägt. Die Cutis bis tief hinein ins Fettgewebe ist von verflochtenen collagenen Bündeln durchsetzt, die wechselnde Dicke aufweisen und im allgemeinen kernarm sind. Ihre fibrilläre Struktur ist fast überall gut erhalten. An vielen Stellen sind die einzelnen Bündel auseinander gedrängt und mit Infiltrat durchsetzt. An den Stellen, wo innerhalb der collagenen Massen das reichlich Schweißdrüsen und Gefäße enthaltende Fettgewebe erhalten ist, liegen massige Infiltrate, die zum größten Teil aus Plasmazellen bestehen, so daß man stellenweise förmlich den Eindruck eines Plasmoms hat. Seitlich und oberhalb des im allgemeinen nicht scharf abgegrenzten, in der Mitte des Präparats ziemlich nahe ans Epithel reichenden bindegewebigen Knotens mehr oder weniger starkes Infiltrat um Gefäße und Drüsen, das aber nur vereinzelt Plasmazellen aufweist. Eine Erweiterung der Gefäße ist hier nirgends deutlich zu konstatieren. Die elastischen Fasern, deren subpapilläres Netz fast überall erhalten, wenn auch schlecht färbbar ist, sind in den tiefen Schichten in unregelmäßiger Stärke verteilt. In dem bindegewebigen Knoten sind sie ebenfalls vorhanden, wenn auch teils als plumpe, bröckelige Massen, teils als feinste schlecht färbbare Reiserchen. Kalk ist nicht nachzuweisen.

b) Teil des subcutanen Knotens am rechten Ellenbogen mit der darüber befindlichen Haut.

Diese Excision gelang nicht sehr gut, da der Tumor tief lag und durch Fett von der Haut getrennt war. Eine große Hautwunde sollte nicht gesetzt werden. Es wurde daher nur ein kleines Stückchen Haut excidiert, in die Tiefe gegangen und ein ebenfalls kleines unregelmäßiges Stück von dem harten Tumor, ohne Freipräparieren desselben, herausgeschnitten. Das dann Eingebettete besteht daher aus zwei Teilen, die nur durch einen ganz dünnen Strang Fettgewebe zusammengehalten werden. Dieses ist daher nur auf einigen Schnitten zu sehen.

Histologischer Befund: Auf eine genaue Beschreibung des Hautstückes möchte ich verzichten, da dieses außer dem, was man im entzündlichen Stadium der

Acroderm. findet, nichts Besonderes zeigt. Ich möchte nur betonen, daß in diesem Stück in den Infiltraten nur ganz wenige Plasmazellen zu finden sind.

Das aus dem tiefen harten Tumor excidierte Stück zeigt ein Geflecht aus collagenen Bündeln, die z. T. weit auseinanderstehen (bei der Excision auseinandergezerrt?). An mehreren Stellen ist das collagene Gewebe, das im allgemeinen wenig Kerne enthält, völlig kernlos und homogen und sieht sehr ähnlich wie die centralen Partien des im vorigen Falle beschriebenen Tumors aus. Das collagene Gewebe selbst wird nur an wenigen Stellen von Infiltrat durchsetzt, dagegen weisen die in ihm befindlichen Gefäße, namentlich aber ein Nerv, einen starken Infiltratmantel auf, der aus Rund- und teilweise außerordentlich reichlichen Plasmazellen besteht. Um den Nerven findet sich eine geradezu einem Plasmom gleichende Anhäufung. Einige kleine, in dem Tumor sich befindende Inseln von Fettgewebe sind ebenfalls von Infiltrat durchsetzt. Elastische Fasern sind, außer in den stärksten Infiltraten, vorhanden, stellenweise von normalem Aussehen, stellenweise sehr spärlich und schlecht färbbar, stellenweise verklumpt und zerbröckelt.

Nach diesen beiden Fällen kann man es nunmehr wohl als sicher betrachten, daß die in meiner vorigen Mitteilung beschriebenen subcutanen Knoten am Ellenbogen bis zu einem gewissen Grade zum Krankheitsbild der Acrodermatitis gehören. Ihre Lage ist in allen 4 beobachteten Fällen völlig die gleiche. Sie sind etwa 1 Finger breit unterhalb des Olecranon gelegen, auf dem Knochen nur wenig verschieblich und mit der Haut nicht verwachsen. Die Form ist anscheinend verschieden. kuglig bis mandelförmig, die Konsistenz stets sehr hart, ihr makroskopisches Aussehen knorpelähnlich.

Die histologische Untersuchung ergibt, daß es sich um bindegewebige Tumoren handelt, bei denen die zentralen Partien eine nicht wohl anders als degenerativ aufzufassende Umwandlung erlitten haben. Namentlich der 1. Fall, bei dem die Excision besser glückte als bei dem 2., zeigt dies deutlich. Welcher Art diese Umwandlung ist, die einen sehr eigenartigen Eindruck macht und auch verschiedenen von mir konsultierten Pathologen in dieser Form fremd war, möchte ich dahingestellt sein lassen. Die Färbungen ergaben kein Resultat, das sichere Schlüsse zuläßt, speziell weder Amyloid noch Schleim, eher eine Art „trübe Schwellung".

Die bei dem 2. Fall bestehenden cutanen fibrösen Knoten am 1. Ellenbogen sind öfter beobachtet und beschrieben worden (Herxheimer. Nobl und Andere). Der klinische und histologische Befund stimmt mit dem Nobls im großen und ganzen überein, bis auf die Tatsache, daß in meinem Falle auch in den Knoten elastische Fasern vorhanden sind. die bei Nobl fehlen. Besonders auffallend ist aber in diesem Fall die außerordentlich große Menge der Plasmazellen, sowohl in dem subcutanen Tumor des rechten, wie in den tieferen Teilen des cutanen Knotens des linken Ellenbogens, die fast den Eindruck eines Plasmoms erwecken. Aus dieser Tatsache auf eine entzündliche Genese all dieser Knotenarten bei der Acrodermatitis zu schließen, liegt unzweifelhaft sehr nahe.



III. Acrodermatitis chron. atroph. mit Aussaat von Xanthomen und Fibroxanthosarkomen ohne Cholesterinämie.

Ein weiterer Fall, den ich hier mitteilen möchte, ist in mehrfacher Hinsicht interessant und, soweit ich sehe, in dieser Kombination bisher nicht bekannt.

Krankengeschichte:

Frau H. P., 57 Jahre. Aufnahme am 13. III. 1921. Anamnestisch ist von der Pat. nicht viel zu erfahren. Im Jahre 1917 und 1918 suchte sie wegen eines universellen Pruritus Herrn Primärarzt Dr. Vogel in Breslau auf, der damals bereits eine Akrodermatitis an Armen und Beinen diagnostizierte. Seit etwa 2 Jahren haben sich an beiden Ellenbogen harte Knoten entwickelt, die Haut der Unterschenkel wurde hart und glänzend und juckte heftig. Vor etwa 1 Jahr erfolgt eine Aussaat von kleinen „gelben Flecken", die angeblich heftig juckten und z. T. wieder verschwanden.

Status: Haut beider unterer Extremitäten vorn bis über die Hälfte beider Oberschenkel verändert, stellenweise mehr rot, stellenweise mehr bläulich verfärbt. Haut beider Fußrücken welk, dünn, leicht in Falten abhebbar, über beiden Knöcheln des rechten Fußes bretthart, wächsern, von mehr gelblichem Ton, sklerodermatisch. Knöchelkonturen verstrichen, am linken Fuß nicht so ausgeprägt wie rechts. Mehrere kleine Ulcera an den Knöcheln, mit Schorfen bedeckt. Sklerodermatischer Prozeß geht beiderseits etwa in der Mitte der Unterschenkel ziemlich scharf in atrophische, zigarrettenpapierartige Haut über; oberes Drittel der Oberschenkel vorn normal, Grenze gegen atrophische Haut ganz scharf. An der Innenseite des linken Oberschenkels etwa kirschgroßer harter, tief-subkutaner Knoten (Phlebolith?). Hinten reicht die Atrophie bis zur oberen Grenze der Glutaealgegend.

Haut beider Unterarme ebenfalls atrophisch, von bläulichlividem Farbenton. An einzelnen Stellen des Handrückens, am rechten und linken Ellenbogen, sowie von dort im Ulnarstreifen nach abwärts, Haut entzündlich infiltrativ. Unterhalb beider Ellenbogen, innerhalb des entzündlich infiltrativen Gebietes, gelblichweiße, sehr derbe, mit der Haut gut verschiebliche Knoten von Erbsen- bis Kleinpflaumengröße.

An den normalen Hautpartien der Unterschenkel vorn, an den Hinterflächen der Oberschenkel, am Anus, besonders reichlich an den Glutaeen zahlreiche stecknadelkopf- bis erbsengroße gelblichbräunliche cutane Herdchen, z. T. im Hautniveau, z. T. ein wenig prominent. Haut des Rumpfes normal bis auf vereinzelte, hier ausgesprochen xanthomfarbige, bis erbsengroße Knötchen. Eine Anzahl kleiner Närbchen ist an den Stellen entstanden, an denen die Knötchen verschwunden sind.

Wassermann negativ. Tuberkulinreaktionen negativ. Cholesterinbestimmung im Blutserum[1]) 0,15%, später 0,167%, 0,15%, Urin stets frei von Zucker und Eiweiß. Keine alimentäre Glykosurie.

Es werden excidiert:

Ein kleines gelbes Knötchen vom Rumpf und einer der Tumoren am Ellenbogen.

---

[1]) Stets in liebenswürdigster Weise ausgeführt von Herrn Priv.-Doz. Dr. Felix Rosenthal nach der Methode von Authenrieth-Funk.



Ende Mai 1921: Befund etwa der gleiche wie beim Austritt aus der Klinik. Cholesterin 0,17%.

Juli 1921. Befund wenig verändert. Ulcera am Knöchel geschlossen. Knoten am Ellenbogen nicht größer. Subjektive Beschwerden (Jucken) erheblich besser. In der Zwischenzeit sind noch neue gelbe Knötchen aufgetreten. Cholesterinbestimmung im Blut: 0,09%.

Histologische Befunde.

I. Kleines Knötchen vom Rumpf.

Epithel schmal, Reteleisten ausgeglichen, Capillaren und oberflächliche Gefäße prall gefüllt. In einem unscharf begrenzten, nur durch eine schmale Zone vom Epithel getrennten Gebiet reichlich fibroblastische Elemente, deren Protoplasma vakuolisiert ist (Xanthomzellen). Zwischen diesen erweiterte Gefäße, vereinzelte Xanthomriesenzellen, Rund- und Plasmazellen. Bindegewebe in ihrem Bereich aufgelockert und zerfasert. Elastische Fasern in einzelnen Teilen subepithelial vermindert oder schwach färbbar, im Bereiche des Xanthoms klumpig oder fehlend. Pei Polarisation reichlich doppeltbrechende Substanzen (Cholesterin).

II. Tumor vom Ellenbogen.

Hornschicht an einzelnen Stellen abgeblättert. Epithel dünn, Reteleisten z. T. gut, z. T. schlecht erhalten. In Papillarkörper und Cutis, um die beiden gleich zu beschreibenden Tumoren herum sogar sehr tief herunterreichend, starke Infiltration besonders um Gefäße und Drüsen. Diese besteht aus Rundzellen mit stellenweise sehr starkem Gehalt an Plasmazellen. Der größte Teil des Präparats wird von einem scharf begrenzten Tumor eingenommen, der dicht unterhalb des Epithels beginnt. Bei schwacher Vergrößerung sieht man ein weitmaschiges Geflecht von quer und längs getroffenen Bindegewebsbündeln, zum Teil zwiebelschalenartig angeordnet. Die Räume zwischen dem Bindegewebe sind mit Zellmassen und sehr zahlreichen Riesenzellen ausgefüllt. Bei starker Vergrößerung zeigt sich, daß diese Zellmassen zum größten Teil aus fibroblastischen Elementen bestehen, untermischt mit zahlreichen Zellen, deren Protoplasma wabig strukturiert ist (Xanthomzellen). Der Gehalt an Riesenzellen ist außerordentlich groß. Diese zeigen die verschiedensten Formen; besonders reichlich ist der Toutonsche Typus mit den kranzförmig gestellten Kernen, dem dunkleren Zentrum und dem vielgestaltigen Protoplasmaleib, der bei allen Riesenzellen wabig strukturiert ist, vertreten. Die bei schwächerer Vergrößerung als zwiebelschalenartig imponierenden Bindegewebsquerschnitte enthalten zum Teil in ihrer Mitte deutlich ein Gefäß, bei anderen ist im Zentrum nichts erkennbar, bei anderen wieder sind nur einige schmale Kerne in der Mitte zu sehen. Kalk weder bei Kossa-, noch bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Unterhalb des Tumors im Fettgewebe, das seitlich von ihm mit einigen Inseln höher hinaufreicht, Infiltration mit z. T. sehr starkem Gehalt an Plasmazellen, namentlich um die Gefäße und Drüsen. Seitlich von dem eben beschriebenen Tumor ein genau gleich strukturierter, etwa $^1/_{10}$ so großer, der aber an einzelnen Stellen nicht so scharf abgegrenzt erscheint. Elastische Fasern unterhalb des Epithels vermindert, in den Infiltraten fehlend, um Gefäße und Drüsen und in den tieferen Schichten teils erhalten, teils schollig und zerbröckelt, in den beiden Tumoren nur in den Wänden einiger Gefäße.

Im frischen Präparat bei Polarisation reichlicher Gehalt an doppeltbrechender Substanz (Cholesterin). Besonders bei Scharlachrotfärbung erkennt man, daß die Cholesterinmassen ganz außerordentlich reichlich sind. Nicht nur der größte Teil der Zellen ist von ihnen erfüllt, sie liegen auch in allen Gewebslücken und in den Wandungen der Gefäße, im allgemeinen streng auf den Tumor lokalisiert, doch an einzelnen Stellen, allerdings nur in einzelnen Tröpfchen und Nadeln, auch außerhalb desselben.



Bei dieser Kranken ist also festzustellen:

1. eine Acroderm. chron. atroph. mit sklerodermatischen Partien und Ulcerationen,

2. eine Aussaat von Xanthomen,

3. Fibroxanthosarkome an den Ellenbogen,

4. das Fehlen von Diabetes und Cholesterinämie.

Es würde zu weit führen, wollte ich jeden dieser Punkte unter Eingehen auf die Literatur besprechen. Sie sind alle in den letzten Jahren bearbeitet worden, und ich will mich daher begnügen, als ganz besonders bemerkenswert die Vereinigung dieser Zustandsbilder bei unserer Patientin und das Auffallende an ihnen zu betonen und im übrigen auf neuere Arbeiten über die einzelnen Symptome zu verweisen.

Bezüglich des Fehlens einer Cholesterinämie wäre unsere Patientin dem Fall anzureihen, den Siemens kürzlich (ds. Archiv Bd. 136) aus dieser Klinik veröffentlichte, und der ihm Anlaß zu einer eingehenden Bearbeitung der ganzen Xanthomfrage gab. Er ist in seiner Ausdehnung zwar mit diesem ganz außergewöhnlichen nicht zu vergleichen, hat aber ebenfalls gewisse Ähnlichkeiten mit dem Xanthoma diabeticorum (Jucken, Kleinheit der einzelnen Xanthome, spontanes Verschwinden), ohne daß Diabetes nachzuweisen war, und gehört zu den bis dahin kaum bekannten Fällen, in denen multiple Xanthome ohne Vermehrung des Cholesterins im Blut vorhanden sind. Denn der Wert von 0,167%, der während des Klinikaufenthaltes als höchster gefunden wurde, ist noch als obere Grenze des Normalen zu bezeichnen, zumal die Patientin sehr gut genährt war. Wir müssen also auch hier eine besondere Cholesterinophilie der Zellen annehmen. Allerdings ist es natürlich möglich — eine Reserve, die Siemens ebenfalls macht, — daß doch vielleicht zeitweise eine Cholesterinämie bestand, und daß wir stets gerade dann untersuchten, als diese nicht vorhanden war. Dagegen spricht, wie in Siemens' Fall, auch in diesem der geringere Cholesterinwert im Juli, trotzdem neue Xanthome aufgetreten waren.

Die Fibroxanthosarkome, wie wir sie bei unserer Patientin an den Ellenbogen fanden, sind an Sehnen und Gelenken zwar nicht häufige aber gut studierte (Hartert, Kammer und Andere) Tumoren. Spieß hat 1913 die bis dahin beobachteten Fälle zusammengestellt und 5 neue beschrieben, später hat Weil auf das Bestehen einer Cholesterinämie in solchen Fällen hingewiesen, ihre Tumornatur aber bestritten. Daß Weil in diesem Punkte recht hat, glaube ich — zumal im Hinblick auf den 5. Fall von Spieß, der schnell malign wurde — nicht, kann aber natürlich bei der Unmöglichkeit, den Begriff „Tumor" exakt zu definieren, meine Ansicht auch nicht beweisen.

Histologisch weicht unser Fall insofern von den bisherigen ab, als ein Zusammenhang mit der darunter liegenden Sehnenscheide oder



Fascie nicht konstatiert werden konnte. Auch sein auffallend psammomähnlicher Bau ist bemerkenswert, da dieser — soweit ich sehe — bisher erst in wenigen Fällen beobachtet wurde (Pilliet und Mauclair [zit. nach Spieß], ein Fall von Spieß).

Das Zusammenvorkommen dieser Tumoren mit generalisierten Xanthomen bzw. Xanthomen der Augenlider ist ebenfalls bekannt (Zusammenstellung bei Török, Fall von Jadassohn bei Spiess) aber wohl auch selten.

Vielleicht wäre diesem Fall, wenn man an das relativ häufige Zusammenvorkommen von Acrodermatitis und sklerodermatischen Veränderungen denkt, eine Beobachtung Pulays in gewisser Hinsicht an die Seite zu stellen, die dieser Autor kürzlich beschrieb. Hier handelte es sich um eine Aussaat von Xanthomen bei Sklerodermie. Der Cholesteringehalt des Blutes war auch in diesem Falle an der oberen Grenze der Norm.

IV. Röntgenbefunde bei Acrodermatitis chron. atroph.

Im Juli 1921 wurde in die Klinik die 49jährige Frau E. K. mit Akroderm. chron. atroph. beider Beine aufgenommen. Die Unterschenkel und Fußrücken waren zum Teil sklerodermatisch verändert. Auf dem linken Fußrücken bestand nahe am proximalen Ende der 4 äußeren Zehen ein fast kleinfingergroßes, in etwa 45° zur Längsachse gerichtetes Ulcus. Die Zehen selbst waren geschwollen, schwach blaurötlich verfärbt, und, da das Ulcus bereits 8 Jahre bestand und schon mehrere Male verheilt gewesen war, wohl durch den Narbenzug dorsalwärts flektiert und zusammengedrückt. Es wurde eine Röntgenaufnahme[1]) gemacht, die eine so hochgradige Atrophie sämtlicher Zehenknochen ergab, daß von Knochenstruktur kaum noch etwas zu erkennen war. An Gelenken und Mittelfußknochen war nichts Pathologisches zu finden.

Dieser unerwartete Befund veranlaßte mich, auch andere Fälle von Akroderm. chron. atroph. auf das Vorhandensein einer Atrophie der Knochen untersuchen zu lassen. Der nächste Fall war der Patient A. F. mit Akrodermatitis des linken Armes, von dem ich in meiner früheren Mitteilung berichtete (ds. Archiv Bd. 134). Das untere Viertel des Unterarms und die Hand befinden sich auch jetzt noch im entzündlich-infiltrativen Stadium. Die Röntgenphotographie ergab hier, daß die Knochen der linken Hand im Vergleich zu denen der rechten leicht atrophisch waren.

Bei dem im vorigen Abschnitte beschriebenen Fall von Akrodermatitis und Xanthomen wurden Röntgenaufnahmen beider Beine gemacht.

[1]) Sämtliche Röntgenbilder wurden in der orthopädischen Abteilung der chirurgischen Universitätsklinik gemacht. Für ihre Deutung bin ich Herrn Prof. Weil zu großem Danke verpflichtet.



Hier konnte an den Unterschenkeln nichts Sicheres konstatiert werden, dagegen war der Knochen der rechten großen Zehe atrophisch.

Bei einer weiteren Patientin M. Fö. mit einer seit 20 Jahren bestehenden Akrodermatitis beider unteren Extremitäten, die außerdem seit etwa $^1/_2$ Jahre an einer fistulierenden Tuberkulose des linken und einem Hygrom des rechten Ellenbogens litt[1]), zeigte die Röntgenaufnahme eine Atrophie der Fußwurzel- und Mittelfußknochen.

Bei einer 55jährigen Frau J. O. mit Akrodermatitis beider Beine (Beginn rechts vor $7^1/_2$ Jahren mit Eintritt der Menopause, links 2 Jahre später; jetzt beiderseits zum großen Teil im entzündlich-infiltrativen Stadium, zum kleinen Teil im atrophischen) wurde eine Atrophie beider Unterschenkelknochen sowie eine ausgesprochene Atrophie der Knochen des rechten Fußes festgestellt. Die des linken sind, trotzdem klinisch ein Unterschied in der Haut nicht wahrnehmbar ist, normal.

Endlich zeigte in einem Falle von Akrodermatitis des rechten Beines mit sklerodermatischen Veränderungen unterhalb des Knies das Röntgenbild eine im Bereiche des rechten Kniegelenkes besonders deutliche Knochenatrophie.

2 Fälle ergaben einen negativen Befund. Es sind dies die beiden im II. Abschnitt beschriebenen mit den Knoten am Ellenbogen.

Von 8 bisher röntgenologisch untersuchten Fällen zeigte sich demnach bei 6 eine mehr oder weniger starke Atrophie einzelner Knochen der akrodermatitischen Extremitäten. Bei Sklerodermie sind ja derartige Knochenatrophien bekannt, und es wäre uns nicht weiter wunderbar erschienen, wenn die Atrophien sich in den Knochen gezeigt hätten, die von sklerodermatisch veränderter Haut bedeckt waren. Dies ist aber nicht der Fall, eher das Gegenteil. Bei der zuerst angeführten Patientin E. K. war die Haut über den so sehr stark atrophischen Zehenknochen geschwollen, über den normalen Mittelfußknochen stark sklerodermatisch; auch bei dem 3. Fall waren die Knochen der sklerodermatisch veränderten Unterschenkel und Fußrücken normal, während die Phalangen einer großen Zehe, deren Haut nur dünn und livid war, Atrophie zeigten. Und bei den Patienten A. F., M. Fö. und J. O. war eine sklerodermatische Veränderung der Haut überhaupt nicht vorhanden. Bei A. F. befand sich der Prozeß noch im infiltrativen, bei M. Fö. schon im völlig atrophischen Stadium, bei J. O. war eine Mischung der beiden Stadien vorhanden.

Bei diesen Befunden an eine Inaktivitätsatrophie der Knochen zu denken, geht nicht an. Hiergegen spricht bei allen Patienten sowohl die Anamnese bzgl. des Gebrauchs der Extremitäten, wie vor allem die Tatsache der Atrophie nur einzelner Knochen.

[1]) Pat. wurde in der Schlesischen Dermatolog. Gesellschaft (Sitz. v. 29. VI. 1921) von Herrn Dr. Fritz Schäfer vorgestellt.



Ich habe Angaben über derartige Knochenatrophien bei Akroderm. chron. atroph. in der Literatur nicht finden können. Es dürfte sich daher wohl um ein bisher übersehenes Symptom handeln. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung wären notwendig. Jedenfalls sind auch diese Befunde ein Hinweis darauf, daß die Akrodermatitis nicht eine nur auf die Haut beschränkte Krankheit ist, sondern daß hierbei wohl noch andere, allgemeinere Störungen vorliegen müssen. Auf diesen Punkt möchte ich im folgenden Abschnitt noch kurz eingehen.

V. Innersekretorische Störungen bei der Acrodermatitis chron. atroph.

Seit Februar d. J. werden in unserer Klinik eine Reihe von Hauterkrankungen auf Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion untersucht. Die Abbauuntersuchungen führt Herr Priv. Doz. Dr. Hirsch-Jena nach der von ihm angegebenen interferometrischen Methode aus, wofür wir ihm größten Dank schulden. Über das Ergebnis aller dieser Untersuchungen wird Herr Dr. Heinrich Hoffmann in extenso berichten. Ich möchte hier nur die bisherigen Abbaubefunde bei der Akroderm. chron. atroph. anführen.

Die Resultate bei den 5 untersuchten Fällen waren nicht einheitlich. Bei 2 Patientinnen war der starke Abbau von Nebennieren- und Schilddrüsensubstrat auffallend. Diese zeigten auch bei der Prüfung der Blutungs- und Gerinnungszeit und beim Adrenalinversuch Zeichen einer Funktionsstörung der Thyreoidea und Schwäche des Adrenalsystems. Dagegen wurden bei einer andern Patientin am stärksten Ovarien, schwächer Hypophyse und Schilddrüse, Nebennieren gar nicht abgebaut. Eine weitere zeigte stärksten Abbau von Nebennieren und etwa gleich starken von Hypophyse, Ovarium und Schilddrüse. Endlich der einzige untersuchte Mann etwa gleich starken Abbau von Hoden, Hypophyse und Schilddrüse, geringeren von Thymus und schwachen von Nebennieren.

Aus diesen Befunden ist also zu schließen, daß bei der Akroderm. chron. atroph. eine Störung der Drüsen mit innerer Sekretion vorliegt. Falls diese für die Ätiologie der Erkrankung in Betracht kommt, kann doch die Frage, ob bestimmte Drüsen vorwiegend anzuschuldigen sind, oder ob sie als „pluriglandulär" aufzufassen ist, bei der relativen Unzulänglichkeit unserer heutigen Untersuchungsmethoden natürlich nicht entschieden werden.

Die Ansicht, daß innersekretorische Störungen das Auftreten unserer Erkrankung bedingen, haben gerade in letzter Zeit verschiedene Autoren (Pautrier und Eliascheff, Singer) vertreten. Während Pautrier und Eliascheff aus mehr allgemeinen und geographischen Überlegungen zu diesem Schlusse kommen, gibt Singer bestimmtere Hinweise. Bezüglich der Einzelheiten verweise ich auf seine in ds. Archiv Bd. 136



erschienene Arbeit. So sicher wie Singer möchte ich mich auf Grund seiner und unserer Befunde allerdings nicht ausdrücken, immerhin aber die Möglichkeit betonen, daß die Drüsen mit innerer Sekretion bei der Acroderm. chron. atroph. eine Rolle spielen. Schon die in einer Anzahl früherer und unserer Fälle auffallende Kombination mit sklerodermatischen Veränderungen spricht ja in diesem Sinne. Auch hier müssen weitere Untersuchungen und vor allem bessere Untersuchungsmethoden Klarheit schaffen.

Literatur.

Hartert, Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **84**. — Hirsch und Löwe, Fermentforschung **3** — Max Jessner, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134** (Lit.). — Pautrier u. Eliascheff, Annal. d. Dermatol. et Syph. 1921. — Pulay, Dermatol. Wochenschr. 1921. — Siemens, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**. — Singer, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136** — Spiess, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **13** (Lit.). — Török, Annal. de Dermatol. et Syphilis 1893. — S. Weil, Berl. klin. Wochenschr. 1915.



(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Breslau
Direktor: Geh.-Rat Prof. Jadassohn].)

Beiträge zur Paraffintechnik der Haut.

Von
Dr. **Walter Freudenthal.**
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 7. Dezember 1921.)

In der Dermatologie ist man durch die sog. Biopsie in der Lage, den Krankheitsverlauf in allen Stadien im mikroskopischen Bilde verfolgen zu können. Die Dermatohistologie nimmt daher insofern eine Sonderstellung im Gebiete der pathologischen Anatomie ein, als sie mit der Klinik noch viel inniger verwachsen ist, als bei den andern medizinischen Disziplinen. Die Voraussetzung für ein gewissenhaftes histologisches Arbeiten ist eine gute Technik. Bei der Haut ist dies doppelt notwendig. Einmal stellt die Haut eines der am schwierigsten zu verarbeitenden Gewebe dar, ferner aber geben bei vielen Hautkrankheiten nur genügend dünne, lückenlose Serienschnitte eine befriedigende Vorstellung von dem bei dem komplizierten Bau der Haut und den oft sehr geringen Dimensionen der pathologischen Veränderung oft von Schnitt zu Schnitt wechselnden Bild. Im Laboratorium der hiesigen, wie wohl der meisten dermatologischen Kliniken wird seit Jahren vorzugsweise die Paraffintechnik angewandt. Es scheint aber von vergleichenden Untersuchungen über die beste Ausführung dieser Methodik — zum mindesten was das hierbei zu wählende Intermedium betrifft — nichts veröffentlicht worden zu sein. Schreibt doch kürzlich P. Mayer: „Daß Lee oder sonst jemand ernstlich vergleichende Proben auf diesem Gebiete angestellt hätte, erscheint mir fraglich, wenigstens sind sie meines Wissens nirgend veröffentlicht worden. Leider fehlen mir dazu die Mittel, sonst täte ich es, um der Sache auf den Grund zu gehen. Man müßte dabei Objekte wählen, die als besonders schwierig gelten ..."

In der Dermatohistologie hat wohl jeder, der den Wunsch gehabt hat, regelmäßig oder auch nur öfter einmal mit Schnittserien zu arbeiten, vielfache Versuche gemacht und manche Enttäuschungen erlebt. Systematische Untersuchungen darüber habe ich nicht gefunden. Deswegen



erscheint es mir berechtigt, über eine solche Untersuchungsreihe zu berichten, die ich angestellt habe und die nach vieler Mühe günstige Resultate ergeben hat.

Das Material zu den vorliegenden Untersuchungen stammt aus dem hiesigen Pathologischen Institut[1]) von 22 möglichst frischen Leichen. Entnommen wurde ein kleineres oder — später — größeres Läppchen der Bauchhaut, die besonders schwierig zu bearbeiten ist. Diese Läppchen wurden in kleine Würfel — bis zu 30 Stück — zerteilt; im ganzen wurden 230 solche Würfel von etwa 4 mm Seitenfläche eingebettet. Alle Stückchen wurden in 70% Alkohol eingelegt. Es ist das diejenige Methode, welche — neben Fixierung in absolutem Alkohol und Sublimat — in der hiesigen Klinik viel gebraucht wird, weil Formalin für manche feinere Untersuchungsmethoden nicht gut verwendbar ist und die Spiritusvorbehandlung die meisten Färbungsmethoden, die wir benutzen, nicht ausschließt und für gewisse Färbungen gefordert wird.

Die Stücke verblieben in 70 proz. Alkohol 24 Stunden bis mehrere Tage, solange, bis die aus einem Hautlappen gewonnenen Würfel aufgebraucht waren. Ein Unterschied zwischen früher und später verarbeitetem Material war nicht zu bemerken.

In 96 proz. Alkohol kamen die Stückchen dann auf 4—12 Stunden. Auch wenn sie 48 Stunden darin belassen wurden, ergab sich bei gleicher nachfolgender Behandlung kein Unterschied.

Der absolute Alkohol, in den die Stückchen hernach gebracht wurden, wurde durch ausgeglühtes Kupfersulfat in mit Gummistopfen versehener Flasche peinlichst wasserfrei gehalten. In kleinen, $^3/_4$ gefüllten 10 ccm Fläschchen lagen die Objekte auf einer Schicht Glaswolle in etwa der 100fachen Menge Alkohol, der überdies einmal gewechselt wurde.

Die Angaben der Literatur über den Aufenthalt im absoluten Alkohol sind außerordentlich verschieden. In ihrer „Dermatohistologischen Technik" empfehlen Joseph und Loewenbach bei möglichst kleinen Gewebsstücken 48 Stunden; nach Romeis ist es wichtig, daß die Hautstückchen nicht lange im Alkohol bleiben, und Retterer läßt Haut nur $^1/_2$ Stunde im Alkohol abs., bevor er sie in Xylol bringt. Man könnte demnach annehmen, die Zeitdauer in absolutem Alkohol sei nebensächlich, und doch ergaben gerade die vorliegenden Untersuchungen, die ich auf die Suche nach dem geeignetsten Intermedium begonnen hatte, daß selbst dieses an Bedeutung gegenüber dem Verbleib im abs. Alkohol zurücktritt. Hier bereits entscheidet sich meistens die spätere Schneidefähigkeit des Stückes. Indem ich von 24 Stunden

[1]) Herrn Professor Henke sage ich meinen verbindlichsten Dank für die Erlaubnis, die Stücke entnehmen zu dürfen.

allmählich herunterging, gelangte ich schließlich zu einer „besten Zeit," bei der es gelang, selbst sehnenartig zähe Haut in lückenlose nicht deformierte Serienschnitte zu zerlegen. Man brauchte diese Zeit aber nur um ein weniges zu verkürzen und man erhielt von den offenbar noch nicht ganz wasserfreien Stücken beim Schneiden ein krümelig-schmieriges Gemenge, das allen Bemühungen und Kunstgriffen (Bepinseln mit Collodium, Paraffin usw.) trotzte. Ein Überschreiten der „besten Zeit" war weniger schlimm. Bei doppelter und selbst dreifacher Zeit wurde die Haut zwar härter und spröder, aber mit dem mehr längsgestellten Messer erzielte man schließlich Schnitte, die für die Praxis noch ganz gut zu gebrauchen waren.

Eine bestimmte Zeit für die Erzielung der besten Schneidefähigkeit läßt sich nicht angeben. Selbst bei meinem möglichst gleichgeartetem Material ergaben sich erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Hautläppchen der verschiedenen Leichen. Im Allgemeinen war die beste Zeitdauer für den Aufenthalt im abs. Alkohol 6—8 Stunden, bei manchen genügten 4, bei anderen waren bis 14 Stunden notwendig. Für die einzelnen Würfel desselben Läppchens bestand kein Unterschied. Wenn ich aber — in der Annahme, das Gewebe dieses Läppchens vertrüge allemal ohne Schaden den Aufenthalt von beispielsweise 8 Stunden — einen Würfel in 3, etwa millimeterdünne Scheibchen zerteilte und diese ebenfalls 8 Stunden im abs. Alkohol beließ, so ergab sich beim Schneiden, daß diese bereits hart und spröde geworden waren. So lange noch die letzten Wasserspuren durch das Gewebe hindurchdiffundieren, wirkt offenbar der abs. Alkohol nicht so schädlich ein, als von dem Zeitpunkt an, da das Gewebe wasserfrei geworden ist.

Das geeignetste Intermedium für die Haut zu finden schien mir, wie erwähnt, bei Beginn der vorliegenden Arbeit das Haupterfordernis. Apathy hat folgenden, soweit ich sehe, unwidersprochen gebliebenen Leitsatz hierfür aufgestellt: „Ein Antemedium (= Intermedium) für Paraffin ist um so besser, je mehr Paraffin es, auch kalt, löst, je niedriger sein Siedepunkt und je größer der Unterschied seines spez. Gewichts und desjenigen des Paraffins ist".

Diesen Forderungen kommt unstreitig Heidenhains Schwefelkohlenstoff am nächsten, den Apathy wenige Zeilen vor dem eben genannten Satze als „zu gefährlich" abgelehnt hat. In der Tat scheint es die Feuergefährlichkeit und daneben der schlechte Geruch zu sein, der der allgemeineren Einführung dieses Intermediums entgegensteht. Dort, wo er verwandt worden ist, scheint man gute Erfahrungen mit ihm gemacht zu haben, wenigstens ist mir kein einziges abfälliges Urteil aus der Literatur bekannt geworden. Von den gebräuchlicheren übrigen Intermedien hat fast jedes einen namhaften Befürworter, Apathy



kommt zu dem Ergebnis, daß „alles in allem Chloroform das beste Intermedium ist". P. Mayer benutzt hauptsächlich das Benzol. Lee hat 1885 das Cedernöl empfohlen und rühmt es auch heute noch als das beste Intermedium. W. I. Schmidt bemerkt in seiner letzten Arbeit über die Reptilienhaut, „man vermeide Xylol, bediene sich vielmehr des Cedernöls oder Chloroforms". Nun verwendet die Breslauer Dermatologische Klinik meistens und mit befriedigendem Erfolge das Xylol, das auch sonst in der Dermatologie das am häufigsten benutzte Intermedium zu sein scheint. Es war daher gegeben, zunächst dieses anzuwenden. Zum Vergleich zog ich das Zedernöl heran, das sich weniger leicht verändert als das Chloroform und wie dieses sich mit etwa 4% Wasser mischt. Verwandt wurde Xylol von Merck und das nicht eingedickte Ol. ligni cedri rectif. von Schimmel & Co., und zwar 8 ccm eines jeden Intermediums, das noch einmal gewechselt wurde.

In das Cedernöl gelangten die wasserfreien Stücke aus dem abs. Alkohol, verblieben darin bis sie durchsichtig geworden waren — etwa 2—3 Stunden — und wurden dann in Paraffin überführt. Die Schneidefähigkeit war gut. Das Resultat änderte sich nicht, wenn die Stücke länger, bis zu 24 Stunden, im Cedernöl blieben. Bei mehrtägigem Verweilen wurden die Stücke härter und spröder. Brachte man die Stückchen aus dem 96proz. Alkohol unmittelbar in das Cedernöl, so hellten sie sich viel langsamer auf, wurden auch bei 24stündigem Verbleiben, wie es schien, nicht ganz so durchsichtig wie wasserfreie, und ließen sich schließlich sehr schlecht, mitunter gar nicht schneiden.

Für das Xylol liegen in der Literatur bezüglich der Zeit sehr verschiedene Angaben vor. Retterer läßt Haut nur je 20 Minuten in Xylol und in einem Gemisch von Xylol und weichem Paraffin. Nach Joseph und Loewenbach kommen die Stückchen auf 24 Stunden bei 37° in eine Gemisch von Xylol und Paraffin zu gleichen Teilen. Auch hier könnte man, wie beim Alkohol, daraus schließen, daß die Aufenthaltsdauer im Xylol unwesentlich ist, aber es trifft hier ebenso wenig zu, wie dort. Die besten Resultate wurden dann erzielt, wenn das Material nur solange im Xylol blieb, bis es durchsichtig geworden war ($1-1^1/_2-2$ Stunden). Die rasche Durchdringung mit Xylol bildete übrigens ein Kriterium für die richtige Vorbehandlung im abs. Alkohol. War ein Stück zu kurz oder zu lange in letzterem gelassen worden, so beanspruchte es eine längere Zeit für die Durchdringung mit Xylol als ein anderes desselben Hautlappens, das die richtige Zeit im Alkohol geblieben war.

Aus dem Xylol kamen die Stücke in ein Gemisch von Xylol und Paraffin zu gleichen Teilen auf 3—6 Stunden bei 37° im Brutschrank. Ließ man das Xylolparaffin fort, so wurden die Schnitte weniger gleichmäßig. Beim Vergleich zwischen mit Xylol und mit Cedernöl behandelten Präparaten gaben anfangs die letzteren bessere Ergebnisse,



zumal da das Paraffin durch Spuren darin zurückgebliebenen Öls mit einem gelblich-glänzendem Farbton eine zum Schneiden vorzügliche Konsistenz angenommen hatte. Sehr bald aber ergaben sich mit Xylol ebensogut erhaltene, dünne und lückenlose Serienschnitte. Die Ansicht, das Xylol stelle ein ungeeignetes Intermedium für die Haut dar, ist also nicht zutreffend und schlechte Resultate mit diesem Intermedium sind nicht auf dieses an sich, sondern auf zu kurzen oder zu langen Aufenthalt im Alkohol oder Xylol zurückzuführen. Für das Cedernöl bleibt der Vorzug bestehen, daß man weniger an die Zeit gebunden ist, da man das Stück nach dem Durchsichtigwerden ohne Schaden noch einige Stunden im Öl lassen kann. Der Versuch, mit Hilfe des Cedernöls den absoluten Alkohol auszuschalten war, wie erwähnt, mißlungen.

Die erzielte Schnittdicke betrug $8-10\,\mu$. Anderes Hautmaterial, auch Kopfhaut, ließ sich leichter und zu dünneren Serienschnitten verarbeiten als die Bauchhaut. Aber auch die erwähnte Schnittdicke genügt für die meisten Untersuchungen an Hautserien von pathologischen Objekten vollständig.

Das Paraffin wurde ausschließlich in einer Mischung von 5 Teilen Paraffin von 56° und 1 Teil Paraffin von 46° Schmelzpunkt verwandt; das vielfach benutzte weiche Paraffingemisch ließ ich fort, da mich Apathys Einwand, weiches Paraffin könne nicht wieder durch härteres verdrängt werden, überzeugte. Die Zeitangaben der Literatur sind auch für das Paraffin sehr verschieden. Während Brinkmann den Uterus, der als besonders schwer schneidbar gilt, 3—5 Tage lang in geschmolzenem Paraffin läßt und Joseph und Loewenbach immerhin noch einen 12stündigen Aufenthalt für die Haut empfehlen, soll nach Ansicht vieler anderer Autoren Haut möglichst kurz im geschmolzenen Paraffin verweilen, da sie darin hart und spröde wird. Die äußerste Grenze erreicht darin wohl Retterer, der Haut 15 Minuten im Vakuum bei 40° in Paraffin von 36°, und 10 Minuten in Paraffin von 54° Schmelzpunkt läßt.

Bei meinen Versuchen blieben die Stücke in 3 Blockschälchen je 2 Stunden bei 58° im Paraffinschrank. Versuchsweise ließ ich die Stückchen im letzten Schälchen weitere 24 und 36 Stunden. Die Schneidefähigkeit wurde dadurch nicht im mindesten beeinträchtigt. Voraussetzung war allerdings, daß die Objekte frei von Wasser und Alkohol waren, denn sonst verschlechterte sich ihre Schneidefähigkeit bei längerem Verweilen im Paraffin, bis sie schließlich steinhart wurden.

Für den Messerwinkel des Mikrotommessers lauten die Angaben im allgemeinen dahin, daß bei Celloidinschnitten das Längsmesser, bei Paraffinschnitten das Quermesser anzuwenden ist. Bei meinen schwierigen Objekten kam der Messerstellung eine besondere Bedeutung zu.



Man erzielte die besten Schnitte, bei einem bestimmten Messerwinkel, der für jedes Stück verschieden war, und von dem man nur um wenige Grade abweichen durfte, ohne daß sich die Schnittfähigkeit verschlechterte. Je dichter und härter ein Präparat war, um so mehr mußte man von der Querstellung abweichen und die härtesten Stücke ließen sich erst in Längs-(Celloidin)stellung des Messers und dann oft überraschend gut und gleichmäßig schneiden.

Bei der Längsstellung kann man allerdings die Serien nicht mehr in Bänderform erhalten, sondern muß Schnitt für Schnitt einzeln vom Messer übertragen. Dieser mühsamen Arbeit kann man manchmal noch entgehen, wenn das Messer nur halblängs in einer Mittelstellung steht: Man schräge die Vorder- und Hinterkante des Blocks parallel zur Messerstellung ab und schmelze an diese beiden abgeschrägten (zuerst bzw. zuletzt vom Messer getroffenem) Kanten etwas weiches Paraffin an.

Als einen andern kleinen Kunstgriff, der bei einer drehbaren Objektklammer mühelos anzuwenden ist, empfehle ich noch, den Block vor dem Schneiden immer so zu richten, daß die Epidermis-Cutisgrenze parallel zum Messer steht. Man schneidet auf diese Weise zuerst ausschließlich durch Epidermis und dann wieder nur durch Cutis, und vermeidet so, daß das Messer gleichzeitig Material von verschiedener Härte trifft.

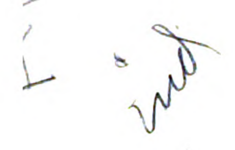
Die so gewonnenen gleichmäßigen dicken Schnitte gelangten in eine Porzellanschale mit lauwarmen Wasser, worin sie sich ausbreiteten, wurden dann mit Eiweißglycerin auf den Objektträger aufgezogen und in den Trockenschrank gebracht. Im allgemeinen war zu bemerken, daß das Schneiden und Aufkleben keine ernstlichen Schwierigkeiten machte, sobald das Stück richtig eingebettet war; dieser Prozedur ist daher das Hauptaugenmerk zuzuwenden.

Die hier angegebene Methode gilt natürlich im Prinzip nur für Hautstücke von der Größe von 4ccm, die zuerst in 70 proz. Alkohol gebracht sind und für die normale Bauchhaut. Wie sich die beste Einbettung bei anders vorbehandeltem Material (Sublimat- usw. Fixierung) verhalten würde, das bedarf ebenso eingehender Untersuchungen, die allerdings außerordentlich mühsam und zeitraubend sind. Aber auch bei gleichmäßig vorbehandeltem pathologischem Material bedingt die Art des Prozesses, das Alter der Haut und selbstverständlich auch die Körpergegend, der das Stück entnommen ist, wesentliche Unterschiede, die zu einer individualisierenden Behandlung in jedem Falle zwingen. Es ist aber doch gut, zum mindesten für jede Art der Vorbehandlung, gleichsam eine Normalmethode zu besitzen und als solche glaube ich für den 70 proz. Alkohol die oben angegebene warm empfehlen zu können.



Literatur.

[1]) Apathy, St. v., Neuere Beiträge zur Schneidetechnik. Zeitschr. wiss. Mikroskop. **29**, 450. 1913. — [2]) Brinkmann, A., Histologie, Histogenese und Bedeutung der mucosa uteri einiger viviparer Haie und Rochen. Mitt. Zool. Stat. Neapel **16**, 365. 1903. — [3]) Encyklopädie der ges. mikroskop. Technik, 2. Auflage 1910. — [4]) Heidenhain, M., Über eine Paraffineinbettung mit Schwefelkohlenstoff als Durchgangsmedium. Zeitschr. f. wiss. Mikroskop. **18**, **166**. 1901. — [5]) Joseph, M. und G. Loewenbach, Dermato-histologische Technik, 2. Auflage. Berlin 1905. — [6]) Mayer, P., Zoomikrotechnik 1920. — [7]) Mayer, P., Über die flüchtigen Öle und ihren Ersatz. Zeitschr. f. wiss. Mikroskop. **36**, 219. 1919. — [8]) Retterer, E., Technique du tissu conjonctif dense et du derme en particulier. Journ. Anat. Phys. Paris 1903, 39. Annee, S. 196. — [9]) Romeis, B., Taschenbuch d. mikroskop. Technik (Böhm u. Oppel). 8. Auflage 1919. — [10]) Schmidt, W. J., Über die Methoden zur mikroskop. Untersuchung der Farbzellen und Pigmente in der Haut der Wirbeltiere. Zeitschr. f. wiss. Mikroskop. **35**, 1. 1919.



ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON **H. AUSPITZ** UND **F. J. PICK**

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

UNTER MITWIRKUNG VON

ALMKVIST-STOCKHOLM, **AMICIS**-NEAPEL, **BETTMANN**-HEIDELBERG, **BLASCHKO**-BERLIN, **BOAS**-KOPENHAGEN, **BRUCK**-ALTONA, **BRUHNS**-BERLIN, **BUSCHKE**-BERLIN, **CEDERCREUTZ**-HELSINGFORS, **CRONQUIST**-MALMÖ, **DELBANCO**-HAMBURG, **DOHI**-TOKIO, **EHLERS**-KOPENHAGEN, **FABRY**-DORTMUND, **FREUND**-WIEN, **FRIEBOES**-ROSTOCK, **GALEWSKY**-DRESDEN, **GROSZ**-WIEN, **GROUVEN**-HALLE, **HAMMER**-STUTTGART, **HARTTUNG**-BUNZLAU, **HAUCK**-ERLANGEN, **HELLER**-BERLIN, **HEUCK**-MÜNCHEN, **HOCHSINGER**-WIEN, **JANOVSKY**-PRAG, **JESIONEK**-GIESSEN, **JOSEPH**-BERLIN, **JULIUSBERG**-BRAUNSCHWEIG, **KLOTZ**-NEW YORK, **KRZYSZTALOWICZ**-WARSCHAU, **KUZNITZKY**-BRESLAU, **KYRLE**-WIEN, **LEDERMANN**-BERLIN, **LEWANDOWSKY**-BASEL, **LINSER**-TÜBINGEN, **LIPSCHÜTZ**-WIEN, **LUITHLEN**-WIEN, **LUKASIEWICZ**-LEMBERG, **MAJOCCHI**-BOLOGNA, **MATZENAUER**-GRAZ, **MAZZA**-PISA, **MEIROWSKY**-KÖLN, **MERK**-INNSBRUCK, **NOBL**-WIEN, **OPPENHEIM**-WIEN, **PHILIPPSON**-PALERMO, **PINKUS**-BERLIN, **REENSTIERNA**-STOCKHOLM, **REYN**-KOPENHAGEN, **RIECKE**-GÖTTINGEN, **ROSENTHAL**-BERLIN, **ROST**-FREIBURG, **RUSCH**-WIEN, **SCHERBER**-WIEN, **SCHÖNFELD**-GREIFSWALD, **SCHUMACHER II**-AACHEN, **SCHÜTZ**-FRANKFURT A. M., **SEIFERT**-WÜRZBURG, **SPIETHOFF**-JENA, **STERN**-DÜSSELDORF, **TÖRÖK**-BUDAPEST, **TOUTON**-WIESBADEN, **ULLMANN**-WIEN, **VÖRNER**-LEIPZIG, **VOLK**-WIEN, **VOLLMER**-KREUZNACH, **WAELSCH**-PRAG, **WECHSELMANN**-BERLIN, **WINKLER**-LUZERN, **WINTERNITZ**-PRAG, **v. ZEISSL**-WIEN, **ZINSSER**-KÖLN

UND IN GEMEINSCHAFT MIT

ARNDT BERLIN, **ARNING** HAMBURG, **BLOCH** ZÜRICH, **CZERNY** BERLIN, **EHRMANN** WIEN, **FINGER** WIEN, **HERXHEIMER** FRANKFURT A. M., **HOFFMANN** BONN, **KLINGMÜLLER** KIEL, **KREIBICH** PRAG, **v. NOORDEN** FRANKFURT A. M., **RIEHL** WIEN, **RILLE** LEIPZIG, **SCHOLTZ** KÖNIGSBERG, **VEIEL** CANNSTATT, **ZIELER** WÜRZBURG, **v. ZUMBUSCH** MÜNCHEN

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

139. BAND, 3. HEFT

MIT 10 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 6. APRIL 1922)



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1922



Das **„Archiv für Dermatologie und Syphilis"**
erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, deren 3 einen Band von etwa 30—40 Druckbogen bilden. Das Mitarbeiterhonorar beträgt M. 40.— für den Druckbogen. Jeder Verfasser erhält auf Bestellung bis 10 Sonderabdrucke seiner Arbeit, falls diese $1^1/_2$ Druckbogen nicht übersteigt, unentgeltlich, die weiteren gegen Berechnung.

Manuskriptsendungen wolle man richten an:

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Jadassohn, Breslau, Leerbeutelstraße 1,

oder an

Herrn Privatdozent Dr. W. Pick, Teplitz-Schönau, Bahnhofstraße 27.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24

Fernsprecher: Amt Kurfürst 6050—6053. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin

Reichsbank-Giro-Konto und Deutsche Bank, Berlin, Dep.-Kasse C

Postscheck-Konten: für Bezug von Zeitschriften und einzelnen Heften: Berlin Nr. 20120 Julius Springer, Bezugsabteilung für Zeitschriften; für Anzeigen, Beilagen und Bücherbezug: Berlin Nr. 118935 Julius Springer.

139. Band **Inhaltsverzeichnis.** 3. Heft.



(Aus der Dermatologischen Klinik Zürich. [Direktor: Prof. Dr. Br. Bloch].)

Die Chromatophoren in der Haut des Menschen. Ihr Wesen und die Herkunft ihres Pigmentes.

Ein Beitrag zur Phagocytose der Bindegewebszellen.

Von

Dr. G. Miescher,
Oberarzt der Klinik.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Oktober 1921.)

Kurze geschichtliche Einleitung.

(Ausführlichere Darstellungen finden sich bei Halpern, Rosenstadt, Adachi, Meirowsky u. a.)

Während die Kenntnis vom melanotischen Pigment in der Epidermis, speziell in der Malpighischen Schleimhaut bis ins 17. Jahrhundert zurückreicht, ist die Lehre von den cutanen Pigmentzellen noch relativ jung. Eine erste Erwähnung findet sich bei Häusinger, der sie 1822 in der Negerhaut beschrieben hat. Auch die späteren Befunde von Virchow, Granhof, Rossbach u. a. beziehen sich auf die Haut des Negers. Beim Weißen wurden pigmentierte Cutiszellen erst 1871 durch Waldeyer in den Augenlidern brünetter Personen sowie bei Xanthelasma palpebrarum entdeckt. Merkwürdigerweise blieb eine Bestätigung dieser Befunde lange Zeit hindurch aus, so daß 1883 Unna noch feststellen konnte, daß Waldeyer allein solche Zellen gesehen habe. Spätere Befunde datieren von Riehl in den Haarpapillen, von Ehrmann im Warzenhof und in der Haut der Genitalien sowie in der Nackenhaut und in der Haut der Hüftgegend der Frauen, endlich von Kölliker in der Brustwarze, Warzenhof, Genitalien und Analgegend. Ein ausführlicheres Studium widmete dieser Zellart Breul und nach ihm Adachi.

Die im allgemeinen von den Autoren wenig beachteten Zellen gewannen erst dann eine Bedeutung, als, durch eine Arbeit von Kölliker angeregt, die Forschung nach dem Ursprung und dem Vorgang der Pigmentierung einsetzte. Kölliker hatte bei Protopterus annectens zwischen der Cutis und Epidermis verzweigte pigmentierte Zellen beobachtet, deren Körper in der Cutis sich befand, während die Ausläufer zwischen die Epidermiszellen sich hineinerstreckten. Kölliker deutete diese Zellen als cutane Gebilde und sprach die Vermutung aus, daß alle verzweigten Pigmentzellen in der Oberhaut aus der Cutis eingewanderte Zellen darstellen.

Diese Ansicht von Kölliker fand eine Stütze durch die Arbeiten von Riehl, Ehrmann u. a. Riehl studierte die Verhältnisse in den pigmentierten Haaren und fand in den bindegeweblichen Papillen, den Läufen der Gefäße folgend, verzweigte pigmentierte Wanderzellen, welche er durch vergleichendes Studium verschiedener Entwicklungsstadien bis an die Matrixzellen der Haarrinde vorrücken sah. Dort legen sich diese Zellen an die Basis derselben an und entsenden Aus-



läufer zwischen die Epithelzellen hinein, auf diese Weise eine Pigmentierung des gesamten Haarbulbus bewerkstelligend. Riehl schloß aus diesen Befunden in gleicher Weise wie Kölliker, daß die Pigmentierung des epithelialen Haaranteils durch Wanderung von Pigmentzellen aus der Cutis zustande komme.

Zu ähnlichen Schlüssen wie Riehl gelangte Ehrmann, welcher als erster in umfassender Weise das gesamte Gebiet der Pigmentanatomie und -physiologie bearbeitete. Ehrmann studierte zunächst die Verhältnisse bei niederen Wirbeltieren und konnte dort nachweisen, daß bei nicht pigmentierten Larven von Salamandern stets der erste Beginn der Pigmentbildung im Kopfanteil des Tieres in verzweigten Zellen des Mesoderms stattfindet. Ehrmann faßte diese Zellen als eine in hohem Grade spezifische Zellart auf, durch deren weitere Ausbreitung die Pigmentierung des gesamten Körpers zustande kommt. Was die Verhältnisse zwischen Cutis und Epidermis anbelangt, so suchte Ehrmann nachzuweisen, daß die Pigmentierung der Epidermis auf der Einwanderung von mesodermalen Pigmentzellen in die Epidermis beruht. Eine selbständige Pigmentbildung in den Epidermiszellen findet nicht statt; das Pigment wird ihnen vielmehr durch die Fortsätze der zwischen ihnen liegenden Pigmentzellen (Ehrmann nannte sie Melanoblasten) übermittelt (Einströmungstheorie). In Bezug auf die Pigmentierung der Haare kam Ehrmann zu ähnlichen Resultaten wie Riehl, d. h. auch er konnte eine Einwanderung von Pigmentzellen aus der cutanen Papille in die Haarmatrix beobachten.

Als einer der am schwerwiegendsten experimentellen Beweise für die Einwanderung der bindegeweblichen Pigmentzellen in die Epidermis wurden die Versuche Kargs betrachtet. Dieser Autor transplantierte die Haut von weißen Individuen auf Neger und umgekehrt von Negern auf Weiße und konnte feststellen, daß im ersten Falle das transplantierte Hautstück sich dunkel, im letzteren Falle hell färbte. Karg zog daraus den Schluß, daß das weiße Transplantat sich aus dem Bindegewebe der Negerhaut heraus pigmentiert habe, während umgekehrt das schwarze Transplantat wegen Erlöschens der cutanen Pigmentzufuhr aus der Haut des Weißen das Pigment verloren habe.

Die Anschauung von der Einwanderung der Pigmentzellen aus der Cutis in die Epidermis, welche auch von zahlreichen anderen Autoren vertreten wurde, stützte sich im besonderen noch auf die Vorstellung, welche sich diese Autoren von der Herkunft des Pigmentes machten. Schon Riehl hatte darauf hingewiesen, daß die cutanen Pigmenztellen sehr häufig in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Gefäßen angetroffen wurden, und daraus den Schluß gezogen, daß das in ihnen auftretende Pigment ein Derivat des Blutfarbstoffes darstelle, bzw. ganz allgemein aus dem Blut stamme. Diese Ansicht wurde eine Zeitlang von den meisten Autoren geteilt und von Ehrmann auch in seiner großen Monographie vertreten. Für die hämoglobinogene Abstammung des Pigments sprachen eine Reihe von Beobachtungen z. T. experimenteller Art über die Umwandlung von Blutfarbstoff bei Austritt von Blut in Gewebe.

So hatte Langhans durch Einbringung von Blutgerinnsel unter die Haut eine Aufnahme der roten Blutkörperchen in contractile Zellen des umgebenden Gewebes nachgewiesen. Nach einiger Zeit, innert welcher der Blutfarbstoff eine Reihe von Veränderungen durchmachte, sah er gelbliche Körnchen auftreten, welche die Perlssche Eisenreaktion gaben. Ähnliche Befunde konnten Ehrmann, Quincke und M. B. Schmidt erheben. Schmidt stellte fest, daß nach längerer Lagerung von Blutfarbstoff die positive Eisenreaktion wieder verschwinden kann. Gerade diese Tatsache schien Schmidt die Annahme zu rechtfertigen, daß das Pigment umgewandelten Blutfarbstoff darstellt, wobei die Bildung desselben nicht in loco anzunehmen wäre, sondern in den Gefäßen oder an anderen Orten.



(Schmidt hat diese Ansicht später im Hinblick auf die neueren Ergebnisse der Fermentforschung wieder fallengelassen.)

Die ersten Befunde von Blutaustritt bei Hautpigmentierung wurden von Riehl, Perls, Notnagel u. a. bei Morbus Addisoni gemacht. Perls fand, daß das Pigment der Cutis Eisenreaktion gab, das des Rete malpighii nicht. Notnagel bestätigte dies später für das Rete malpighii, während andere Autoren (Rossbach) Perls Angaben für die Cutis widerlegten.

Einer der ersten, welcher der eben geschilderten Auffassung von der Wanderung des Pigmentes bzw. der Pigmentzellen aus der Cutis in die Epidermis entgegentrat, war Jarisch. Jarisch wies mit Recht darauf hin, daß zwischen den Pigmentzellen der Cutis und denjenigen der Epidermis nicht nur örtliche, sondern in erster Linie auch morphologische Unterschiede bestünden und daß eine Identifizierung beider Zellarten, die auf Kölliker zurückreicht, nicht angängig sei. Die verzweigten Zellen der Epidermis, schon 1819 von Sangiovanni entdeckt und Chromatophoren genannt, von Ehrmann später in Melanoblasten umgetauft, sind als eine ektodermale Zellart aufzufassen, welche selbständig, gleich wie die übrigen Epidermiszellen, Pigment bildet. Die von Ehrmann vertretene mesodermale Pigmenttheorie lehnt Jarisch ab.

Auch beim Studium der Haare kommt Jarisch zu dem entgegengesetzten Resultate wie Ehrmann; er findet, daß der größte Teil der Haare beim Menschen und bei vielen Tieren nur selten in der Papille Pigment besitzt. In den pigmentierten Schnurr- und Körperhaaren der Katze, den Schnurr- und Körperhaaren der Wildmaus und in den Schnurrhaaren der Hausmaus fand er die Haarpapillen in einer großen Zahl von Präparaten ausnahmslos pigmentfrei, so daß für die Annahme einer Pigmentwanderung aus der Papille in die Haarmatrix sich nicht die geringsten Anhaltspunkte erbringen ließen.

Neben Jarisch waren zahlreiche andere Autoren (Mertsching, Rabl, Schwalbe, Post u. a.) zu denselben Resultaten gelangt. Die Kargschen Versuche hatte Loeb wiederholt, mit einem vollständig entgegengesetzten Resultat. Nach der Ansicht Loebs lassen sich seine Bilder nur mit der Annahme einer autochthonen Pigmentbildung in der Epidermis vereinen. Die von Karg behauptete Einwanderung von Pigment aus der Cutis erklärt er als einen Irrtum, indem die Regeneration und Pigmentierung der Transplantate von den Rändern her durch Einwanderung von epithelialen Pigmentzellen zustande komme ohne aktive Beteiligung der Cutis.

Hatte man zuerst den mesodermalen Zellen allein die Fähigkeit der Pigmentbildung zugeschrieben, so kehrte sich nun die Auffassung bei manchen Autoren ins Gegenteil um. So vertraten Codis und dann vor allem Wieting und Hamdi die Ansicht, daß die cutane Pigmentierung sekundärer Natur sei und durch Abtransport von Pigment aus der Epidermis durch Leukocyten und bindegewebliche Wanderzellen zustande kommt. Wieting und Hamdi untersuchten eine große Zahl von Pigmentierungs- und Depigmentierungsprozessen beim Menschen und Tieren und kamen zum Schluß, daß die Pigmentierung der Cutis niemals der epidermalen vorausgehe, sondern stets nachfolge. Der Vorgang der Depigmentierung erfolgt in der Weise, daß das Pigment sich in den epidermalen Saftspalten anhäuft, von cutanen Wanderzellen aufgenommen und in die Tiefe abtransportiert wird.

Mit der Umstoßung der mesodermalen Pigmenttheorie geriet auch die Auffassung der hämoglobinogenen Abstammung des Pigmentes ins Wanken. Nicht nur machten, worauf schon Kaposi hingewiesen hatte, zahlreiche klinische Tatsachen einen solchen Zusammenhang unwahrscheinlich, auch das Resultat der chemischen Analysen (Berdez und Nencki, Sieber, Rosenbaum u. a.) und eine Reihe embryologischer Tatsachen, so das Auftreten von Pigment bei Batrachiern und



Tritonen vor dem Erscheinen des Blutes (Cornil und Ranvier) sprachen dagegen.

So entwickelte sich schon früh die Anschauung, daß das Pigment durch einen metabolischen Vorgang in der Zelle selbst gebildet wird. Von Anfang an wurde dabei dem Kern eine wichtige Rolle zugesprochen.

Jarisch beschrieb das Auftreten des ersten Pigmentes in der Conjunctiva des Ochsenauges in Form großer, tropfiger Gebilde, welche dem Kern anlagern und den Eindruck erwecken, als wären dieselben aus letzterem ausgespritzt worden. In den Epidermiszellen des Tritonschwanzes fanden sich unpigmentierte Granula, die sich mit Kernfarbstoffen färben ließen und alle Übergänge zu den echten Pigmentgranula zeigten. Jarisch glaubt darum, daß das Pigment oder dessen Bildungssubstanz dem Kern entstammt. Nach Jarisch haben noch mehrere Autoren, unter ihnen vor allem Mertsching, Roessle, Meirowsky und v. Szily, ähnliche Ansichten vertreten. Wir werden weiter unten darauf eingehen.

Die ganze Pigmentfrage erfuhr eine mächtige Anregung und wurde in ganz neue Bahnen gelenkt durch die wichtige Entdeckung sauerstoffübertragender Fermente (Oxydasen), durch deren Tätigkeit eine große Zahl von Melaninen im Tier- und Pflanzenreich aus farblosen Vorstufen gebildet werden. Das Melanin der Haut und der Haare beim Menschen und anderen Säugetieren hat mit solchen fermentativ entstandenen Melaninen eine große Ähnlichkeit. Fürth und seine Schüler konnten das besonders beim Vergleich mit dem künstlich aus Tyrosin durch Tyrosinase (dem oxydierenden Ferment im Tintenbeutel des Tintenfisches, durch welches der bekannte sepiabraune Farbstoff entsteht) gewonnenen Melanin feststellen.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, an den Pigmentorten des Menschen eine Oxydase direkt nachzuweisen. Es gelang in der Tat einigen Autoren, experimentell mit Preßsäften aus pigmentierten Geweben eine angeblich spezifische Dunkelung leicht oxydabler melaninbildender Substanzen zu erzielen (Tyrosin: Durham. Adrenalin: Jäger usw.); allein nicht nur läßt sich die angewandte Methode des Fermentnachweises anfechten, die Resultate der einzelnen Autoren zeigen auch wenig Übereinstimmung.

Die Streitfrage erfuhr eine weitgehende Abklärung durch die fundamentale Entdeckung von Bloch. Bloch gelang es, die gesuchte Oxydase nachzuweisen. Behandelte er unfixierte Gefrierschnitte durch pigmentierte Haut mit einer Lösung von Dioxyphenylalanin (ein Brenzkatechinderivat, kurz Dopa genannt), so trat in den pigmentbildenden Zellen durch die melaninartige Oxydation des Dopa eine Schwärzung auf. Die Schwärzung war streng an das Vorhandensein von Pigment in den Zellen gebunden. In albinotischer Haut, in pigmentlosen Narben. bei Vitiligo war die Reaktion negativ.

Die Reaktion hat, wie das Bloch nachweisen konnte, Fermentcharakter. Die Oxydase ist derart spezifisch auf Dopa eingestellt (Tyrosin, Adrenalin, Tryptophan und zahlreiche andere leicht oxydable Substanzen geben die Reaktion nicht, daß dieser Körper der Muttersubstanz des natürlichen Pigmentes sehr nahestehen muß, möglicherweise sogar identisch mit ihr ist.

Nach den Untersuchungen von Bloch ist die Reaktion positiv in den pigmentbildenden Zellen der Epidermis und in der Matrix der Haarbulbi, sie ist aber ausnahmslos und einwandfrei negativ in den Pigmentzellen der Cutis. (Auf nähere Einzelheiten der Reaktion und auf eine Reihe gegen sie erhobener Einwände werde ich weiter unten eintreten).

Dadurch schien Bloch zunächst die Frage nach dem Wesen dieser Zellen entschieden. Da in ihnen die Oxydase nicht enthalten ist, so muß ihnen die Fähig-



keit, Pigment selbständig zu bilden, abgesprochen werden. Sie stellen vielmehr Pigmentrezeptoren dar, befähigt, das aus der Epidermis abströmende Pigment in sich aufzunehmen, wegzutransportieren und wohl auch schon in loco innerhalb des Zelleibs abzubauen. Dafür spricht auch der Parallelismus zwischen Epidermis und Cutispigment. Es ist auffallend, daß die Schwankungen in der Zahl der Chromatophoren stets in Zusammenhang stehen mit Pigmentalterationen (De- und Hyperpigmentierungen) in der Epidermis und „daß die mesodermalen Pigmentzellen ganz besonders dann vermehrt sind, wenn in der Epidermis Unruhe in den normalen Pigmentierungsprozeß kommt".

In letzter Zeit hat Meirowsky die Auffassung Blochs bestritten und ist nochmals für eine autochthone Pigmentbildung in der Cutis eingetreten. Zu dieser Annahme glaubt er sich in erster Linie durch Experimente berechtigt, welche er mit seinen Schülern (Hellmich, Meyer) zum Studium von Pigmentierungs- und Depigmentierungsvorgängen an sonnenbelichteter Kaninchenhaut vorgenommen hat. Diese Autoren konnten in Übereinstimmung mit einer früheren Arbeit von Grund feststellen, daß trotz intensiver Pigmentbildung in der Epidermis keine Pigmentvermehrung in der Cutis nachzuweisen sei. Meyer, der speziell den Vorgang der Depigmentierung studiert hat, fand zwar ein Auftreten von Pigment in den Gewebslücken des Bindegewebes und selbst in den regionären Lymphdrüsen, nicht aber eine Vermehrung pigmentbeladener Cutiszellen.

Während in der Pigmentliteratur im allgemeinen nur von bindegeweblichem und epithelialem Pigment die Rede ist, so muß es als ein besonderes Verdienst von Adachi gewertet werden, daß dieser Autor als erster darauf hingewiesen hat, daß in der Cutis von Säugetieren zweierlei morphologisch streng verschiedene Arten von Pigmentzellen angetroffen werden können. Beim systematischen Studium der Affenhaut konnte er nämlich feststellen, daß in zwei verschiedenen Höhen der Cutis Pigmentzellen auftreten: 1. im Papillarkörper, d. h. in unmittelbarer Nachbarschaft der Epidermis und 2. in den mittleren Lagen des reticulären Bindegewebes. Erstere Zellen sind klein, unscheinbar, spindelig oder sternförmig und entsprechen den Pigmentzellen beim Menschen, letztere dagegen langgezogen, bandförmig, zuweilen schön verästelt und haben eine Ähnlichkeit mit den in der Chorioidea der Augen beschriebenen Pigmentelementen. Die örtliche Ausbreitung dieser beiden Gruppen von bindegeweblichen Pigmentzellen war eine völlig unabhängige. Die kleinen, unterhalb der Epidermis gelegenen Pigmentzellen entsprechen wie beim Menschen nach Zahl und Verteilung den Grenzen und der Intensität der epithelialen Pigmentierung. Die großen, bandförmigen Zellen dagegen zeigen eine weitgehende Unabhängigkeit, und zwar in dem Maße, daß sie sehr häufig an Stellen angetroffen werden, wo zeitlebens nie eine einzige pigmentierte Zelle im darüberliegenden Epithel zu finden ist (in der Haut des Unterarms von Cercopithecus mona). Gerade dieser Umstand bildet auch heute noch für die Vertreter einer autochthonen Pigmentierung in der Cutis (Meirowsky, Meyer) eine Hauptstütze für ihre Auffassung, wobei ihnen allerdings die Abgrenzung dieser Zellen durch Adachi von den gewöhnlichen im Papillarkörper vorkommenden entgangen zu sein scheint.

Von besonderem Interesse war die Beobachtung Adachis darum, weil dieser Autor in den rätselhaften Pigmentzellen der menschlichen Mongolenflecke ein morphologisches Analogon zu den tiefen cutanen Pigmentzellen der Affen entdeckte. Diese Feststellung ist für die Auffassung der Pigmentverhältnisse in der Cutis von fundamentaler Bedeutung, wie wir weiter unten noch sehen werden, indem der von Adachi beschriebene Zelltypus eine von den übrigen pigmentierten Bindegewebszellen vollständig verschiedene funktionelle Einheit darstellt. Merkwürdigerweise wurden die Befunde Adachis in der Folge vollständig übersehen. Aber erst

durch den Nachweis der Dopaoxydase in diesen Zellen durch Bahrawy, einem Schüler Blochs, wird ihr wahrer Wert in das richtige Licht gerückt. Wir werden darauf zurückkommen.

Wenn man den Weg, welchen die Pigmentforschung gegangen ist, zurückschaut, dann kann man sich des Gefühles nicht erwehren, daß das Bestreben nach Verallgemeinerung der gewonnenen Resultate einer raschen Entwicklung je und je hemmend im Wege gestanden ist. Die Schlüsse, welche die Autoren aus ihren Beobachtungen gezogen haben, beziehen sich häufig nicht auf ein gleichwertiges Material. Es war entschieden ein Nachteil, daß gerade die wichtigsten Pigmentarbeiten, so diejenige von Ehrmann, die verwickelten und auch heute nicht geklärten Pigmentverhältnisse bei niederen Wirbeltieren zur Grundlage hatten, und daß die dabei gewonnenen Resultate in aprioristischer Weise auf die höheren Wirbeltiere, insbesondere den Menschen übertragen wurden. So kam es dazu, daß die cutanen Pigmentzellen der Amphibien ohne weiteres gleichgesetzt wurden den gewöhnlichen cutanen Pigmentzellen des Menschen, ein Vorgang, der beim Nebeneinanderstellen der beiden Gebilde zum mindesten als gewagt bezeichnet werden muß und heute schon im Hinblick auf die Verhältnisse im Auge (die Pigmentzellen der Chorioidea geben positive Dopareaktion) und auf die Mongolenzellen nicht mehr ohne gute Begründung möglich ist.

Der Entwicklung der Pigmentforschung war lange Zeit auch durch den Umstand enge Grenzen gezogen worden, daß sich die Anschauungen vollständig im Rahmen morphologischer Betrachtungsweise bewegten. Während der Chemiker auch heute, trotz einer außerordentlich großen Arbeitsleistung, immer noch nicht imstande ist, die Natur des Pigmentes chemisch genau zu definieren, und noch nicht einmal so weit ist, daß er ganz verschiedene Gruppen von Pigmenten, wie Abnützungspigmente und Hautpigmente zu unterscheiden vermag, (ich erinnere an die neuesten Arbeiten von Salkowsky und seinen Schülern), identifizieren die Morphologen ohne die geringste Hemmung Pigmente auf Grund morphologischer Kriterien, denen nur eine kleine Zahl äußerst dürftiger chemischer Belege an die Seite gestellt werden kann.

Wenn wir einen Vorteil aus der kritischen Betrachtung der Pigmentforschung ziehen wollen, so ist es der, daß noch vielmehr nach dem Prinzip vorgegangen werden muß, jede einzelne Erscheinung für sich gesondert zu betrachten, und erst nach gründlicher Klarstellung der Vorgänge den Weg der Identifikation zu betreten. Es ist ganz zweifellos, daß eine Verquickung der Pigmentverhältnisse bei niederen und höheren Tieren unsere Kenntnisse eher verwirrt als klärt, solange uns nicht eine wissenschaftlich einwandfreie Vergleichsbasis zur Verfügung steht. Eine solche kann nur durch die biochemische Erschließung der Pigmentvorgänge gegeben werden, wie wir dafür in der Dopareaktion ein schönes Beispiel vor Augen haben. Die reine Morphologie ist für sich allein ungenügend und reich an Irrtümern. Ich erinnere an die Worte Albrechts in seiner Cellularpathologie (1907): „Physikalische und chemische Betrachtungsweisen sind auszubauen und gegenüber der morphologischen in den Vordergrund zu stellen.“

Morphologie der cutanen Pigmentzellen.

Ich möchte gleich zu Eingang der Arbeit zur Vermeidung von Mißverständnissen nach dem Vorgang von Wieting und Hamdi die in der Epidermis liegenden, verzweigten pigmentbildenden Zellen als Melanoblasten, die in der Cutis gelegenen als Chromatophoren bezeichnen, ohne damit zunächst in irgendeiner Weise ihre Stellung zu präjudizieren. Im ferneren werde ich mich auf die unterhalb der



Epidermis im Papillarkörper und in der Haarpapille gelegenen, cutanen Pigmentzellen beschränken und die Mongolenzellen als eine gesonderte und funktionell völlig verschiedene Gruppe am Schlusse der Arbeit behandeln. Die Ausführungen beziehen sich vorerst ausschließlich auf die Verhältnisse beim Menschen.

Die Cutis des Menschen enthält in wechselnder Menge Pigment. Dasselbe hat seinen Sitz: 1. im Stratum papillare und subpapillare, d. i. in der obersten, der Epidermis benachbarten Schicht der Cutis, 2. in der Haarpapille.

Das Pigment liegt in der Regel nicht frei, das kann man entgegen früheren Anschauungen betonen, sondern es ist in Zellen eingeschlossen. Die Zellen besitzen keine charakteristische Gestalt. Im Papillarkörper sind sie zumeist ganz unregelmäßig gestaltet, bald sternförmig, mit spärlichen, unregelmäßigen, zuweilen gabelförmig verzweigten Fortsätzen, bald kürzer oder länglich spindelförmig, bald wieder mehr klumpig, rundlich, kurzum, mit einem Worte polymorph.

In den tieferen, dem Stratum reticulare benachbarten Schichten ist ihre Form eine spindelige, zuweilen langgestreckte, seltener rundliche oder verzweigte. In den Schnitten erscheinen sehr häufig die Bilder quergeschnittener Fortsätze als kleine Pigmenthäufchen, und gerade diesem Umstand ist es wohl zuzuschreiben, daß Angaben über freies Pigment so häufig angetroffen werden.

Die Pigmentzellen liegen regellos in die Maschen des Gewebes eingestreut. Sehr häufig findet man sie in der Nachbarschaft von Capillaren oder in den adventitiellen Scheiden kleinerer Gefäße. Die Endothelzellen selber sind immer frei von Pigment. Viele Zellen liegen in unmittelbarer Nachbarschaft des Epithels, und zwar so, daß sie entweder zur Epithelgrenze mehr oder weniger parallel liegen, oder aber daß sie zwischen die Epithelzellen hineinzugreifen scheinen. Auf Bilder dieser Art stößt man besonders bei intensiven Pigmentierungszuständen und in dickeren Schnitten, am häufigsten in Schrägschnitten. Man kann aber dann stets mit Sicherheit feststellen, daß die Zellen außerhalb des Epithels gelegen sind.

Die Zellen besitzen einen relativ kleinen, ovalen chromatinarmen Kern mit zwei bis drei kleinen Kernkörperchen, gleich den Kernen der übrigen Bindegewebszellen. Liegt der Kern nicht im Schnitt, was häufig der Fall ist, oder wird er durch einen großen Pigmentreichtum verdeckt, dann entsteht wiederum leicht der Eindruck, daß das Pigment frei im Gewebe bzw. in Lymphspalten liegt. Ich will damit das Vorhandensein von freiem Pigment nicht abstreiten, halte es sogar für wahrscheinlich und notwendig, allein es dürfte sich dabei mehr um einzelne Granula als um kompakte Ansammlungen handeln.

Die Verteilung der Pigmentzellen in der Cutis zeigt darin eine ge-



wisse Gesetzmäßigkeit, daß die Zellen sozusagen nie die Grenze zwischen Stratum papillare und reticulare überschreiten. Nach Adachi findet man sie einzig an den Ohrmuscheln tiefer bis in die allernächste Nähe des Knorpels. Immerhin sieht man nicht so selten in den adventitiellen Scheiden nach der Tiefe verlaufender Gefäße Pigmentzellen. Solche Befunde konnte ich besonders am behaarten Kopf, aber auch an andern Stellen bei Vorhandensein einer intensiven Pigmentierung erheben.

Bei schwachen Pigmentierungen liegen zumeist nur ganz vereinzelte Zellen im Papillarkörper in mehr oder weniger dichter Nachbarschaft der Epidermis. Bei stärkerer Pigmentierung ist das ganze Stratum papillare von Pigmentzellen durchsetzt, wobei zwei Erscheinungen hervortreten: 1. die rel. scharfe Grenze gegen das Stratum reticulare, mit Ausnahme einzelner, die Gefäßzüge begleitender Zellen und 2. häufig eine schmale, subepitheliale Zone, in welcher nur wenige Pigmentzellen vorhanden sind, ausnahmsweise sogar vollständig fehlen. Adachi hat bereits auf diese Besonderheit hingewiesen und seine Illustrationen geben diese Verhältnisse aufs deutlichste wieder.

Das Pigment zeigt im allgemeinen eine ziemlich charakteristische Gestalt, die sich von derjenigen des Epidermispigmentes wesentlich unterscheidet. Das Epidermispigment ist feinkörnig, fast staubförmig, selten etwas gröber. Das Cutispigment ist im Gegensatz dazu fast immer grobkörnig. Die einzelnen Körner sind mehr oder weniger rundlich, zuweilen auch ganz unregelmäßig geformt, niemals streng globös, wie beispielsweise das Pigment des Netzhautepithels, häufig liegen zwei oder mehrere Körner in Gruppen diplokokkenartig oder warenballenförmig beisammen. Zuweilen ist der Charakter dieser Anordnung in allen Zellen eines Präparates zu beobachten, während in anderen Präparaten die globöse Form allein vorherrscht. Die Körner haben durchschnittlich die Größe eosinophiler Granula in Leukocyten, doch finden sich zuweilen sowohl kleinere und kleinste als auch viel größere schollige, tropfige Elemente. Sie können in Ausnahmefällen die Größe eines kleinen Erythrocyten erreichen. Im allgemeinen finden sich starke Differenzen in der Korngröße besonders dann, wenn intensive Pigmentierungszustände vorliegen, und häufig in Zellen, welche mit Pigmentmassen vollständig vollgepfropft sind.

Die Farbe der Körner schwankt zwischen einem blaßgelblichen und einem dunkel-gelblichen Braun. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Farbe des cutanen Pigmentes verglichen mit derjenigen des epithelialen stets einen etwas gelblicheren Ton aufweist, doch findet man auch Bilder, in denen die Farbe beider Pigmente vollständig übereinstimmt. Die Intensität der Färbung ist nicht bei allen Körnern dieselbe, sondern sie ist großen Schwankungen unterworfen. Im allgemeinen sieht man die größeren Körner dunkler gefärbt wie die kleine-



ren, doch kann man auch das Gegenteil in denselben Zellen beobachten, d. i. blasse, große Elemente neben intensiv gefärbten kleinen. Ferner kann man mit Regelmäßigkeit, wie das schon Halpern u. a. Autoren festgestellt haben, eine gewisse Abnahme der Färbung von den höheren Schichten nach den tieferen feststellen, so daß die Pigmentkörner unmittelbar unterhalb der Epidermis relativ dunkel erscheinen, während sie weiter nach unten allmählich immer blasser werden.

Bei blasseren Pigmentkörnern fällt häufig eine vermehrte Lichtbrechbarkeit auf (Aufleuchten beim Heben des Tubus). An dunkleren vermißt man diese Eigenschaft.

Die Eigenschaften des cutanen Pigmentes decken sich, soweit sich dies mit unseren spärlichen Untersuchungsmethoden nachweisen läßt, fast vollkommen mit denjenigen des epithelialen. Da wie dort finden wir eine außerordentlich große Widerstandskraft gegenüber chemischen Agenzien. Weder starke Mineralsäuren noch Alkalien lassen bei Einwirkung auf Schnitte eine nennenswerte Wirkung erkennen. Einzig in Salpetersäure tritt nach längerer Zeit eine Entfärbung ein. Erst beim völligen Zerstören der Gewebe durch Kochen mit Alkalien geht das Pigment in Lösung über. Schnitte, die längere Zeit in Lauge gelegen haben, zeigen eine äußerst langsam fortschreitende Aufhellung des Pigmentes unter gleichzeitiger Verschiebung des bräunlichen bzw. bräunlichgelben Farbtones nach der gelben Seite hin. Gegenüber organischen Lösungsmitteln (Alkohol, Äther, Aceton, Benzol, Essigester, Amylacetat, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Tetrachlorkohlenstoff usw.) verhält sich das Pigment völlig indifferent. Am empfindlichsten ist der Farbstoff gegenüber oxydativen Eingriffen. Auch hierin bestehen entgegen den Angaben einzelner Autoren zwischen beiden Pigmenten keine prinzipiellen Unterschiede. Wasserstoffsuperoxyd, Chlorwasser, Kaliumpermanganat, Ammonpersulfat ergeben nach kürzerer oder längerer Zeit eine Bleichung, wobei das Pigment verschwindet und nur ein gelblicher Ton zurückbleibt. Bei genauer Untersuchung kann man dabei erkennen, daß die Pigmentgranula in ihrer früheren Gestalt noch vorhanden sind, nur viel schwächer und gelb gefärbt erscheinen und dabei auffallend stark lichtbrechend sind. Bei intensiver Bleichung (H_2O_2 + Alkali) verschwinden auch diese blassen Körner, und vom Pigment ist weder optisch noch färberisch etwas zu bemerken.

Die Eisenreaktion sowohl nach der Perlsschen Modifikation wie nach derjenigen von Tirmann und Schmelzer fällt stets negativ aus. Bei den Methoden der Silberimprägnation nach Bielschowsky, Levaditi usw., aber auch bei direkter Einwirkung von Silbernitrat nach Bizzozzero in 1—2 proz. Lösung auf die Schnitte, tritt eine Schwärzung der Pigmentkörner ein. Diese ist nicht immer eine gleichmäßige, sondern innerhalb des negativen und positiven Reaktions-



ausfalls finden sich zuweilen alle Übergänge. Ich werde noch ausführlich auf die Verhältnisse bei der Silberreaktion zurückkommen und dort nachweisen, daß die Schwärzung auf der Bildung einer schwarzen Silbermelaninverbindung beruht und keinen Reduktionsvorgang darstellt, und daß aus dem Ausfall der Silberreaktion ein Schluß auf das Alter des Pigmentkornes gezogen werden kann.

Bei Färbung mit Pyronin-Methylgrün erscheint das Pigment auffallend dunkler in einem braunroten Farbenton. Bei Färbung mit polychromem Methylenblau nimmt es, wie das Unna angibt, eine grünliche Farbe an. Bei Färbung mit Safranin wird es braunrot bis tiefrot, mit Kresylächtviolett rotviolett, mit Thionin grünlich blau.

Wenn wir nochmals nach den Unterscheidungsmerkmalen zwischen epithelialem und cutanem Pigment fragen, so müssen wir feststellen, daß solche nur morphologischer Natur sind, und daß eine chemische Unterscheidungsmöglichkeit vollständig fehlt.

Vorkommen und Verteilung der Chromatophoren in der normalen Haut.

Dieses Thema ist bereits in ausführlicher Weise von Breul und Adachi behandelt worden. Ich verweise darum auf die genannten Abhandlungen und fasse nur kurz das Ergebnis der eigenen Untersuchung zusammen, welche sich mit denjenigen der Autoren im großen und ganzen decken.

Die Verteilung der Chromatophoren ist im allgemeinen eine sehr verschiedene. Ganz allgemein lassen sich folgende Gesetzmäßigkeiten feststellen, welche allerdings zahlreiche Ausnahmen erfahren: Der Rumpf ist in der Regel stärker pigmentiert als die Extremitäten und von diesen die Streckseiten stärker als die Beugeseiten. Einen kräftigen Pigmentgehalt zeigt fast ausnahmslos der Nacken, selbst bei Individuen, welche an anderen Stellen fast keine Spur Pigment enthalten. Die Orte mit stärkstem Pigmentgehalt sind außer dem Nacken die Augenlider, der Warzenhof, die Vorderseite der Achselfalten, das Genitale, insbesondere Penisschaft und Präputium und die Umgebung des Anus. Als eine besondere Lokalisationsgegend wäre noch, worauf schon Ehrmann aufmerksam gemacht hat, die Hüftgegend weiblicher Individuen sowie die Gegend des Sacrums zu nennen, überhaupt Orte, an welchen die Haut mechanischen Insulten, besonders Reibungen ausgesetzt ist. Die übrigen Stellen der Haut zeigen einen geringen Pigmentgehalt, doch kann man auch ganz entgegengesetzte Verhältnisse beobachten. Ganz frei von Pigment sind Vola manus und Planta pedis des Weißen, während beim Neger, nach Adachi, Spuren von Pigment auch hier zu finden sind.



Daß zwischen dem Cutispigment und dem Epidermispigment örtliche und quantitative Beziehungen bestehen, läßt sich wohl kaum bestreiten Es ist darum auffallend, daß Breul aus seinen Befunden folgern konnte, daß gesetzmäßige Normen nicht aufgestellt werden können und darum eine weitgehende Unabhängigkeit zwischen beiden Pigmenten angenommen werden muß. Im Gegensatz zu diesem Autor gelangte Adachi zum Schlusse, daß im allgemeinen ein Zusammenhang zwischen beiden Pigmenten besteht, und zwar derart, daß die cutanen Pigmentzellen stets dort zu finden sind, wo auch in der Epidermis Pigment liegt. Bei schwach pigmentierten, blonden Individuen mit geringem Pigmentgehalt der Epidermis sind auch die cutanen Pigmentzellen durchwegs viel spärlicher vorhanden, wie bei brünetten dunkelhaarigen Personen mit kräftig pigmentiertem Epithel. Beim Neger sind sie nach Adachi im allgemeinen reichlich, doch relativ oft viel weniger reichlich, als man nach den Verhältnissen bei kräftig pigmentierten, brünetten Personen erwarten müßte.

Auch ich möchte der Auffassung von Adachi zustimmen. Nach meinen sehr zahlreichen Untersuchungen konnte ich folgendes feststellen: Eine örtliche Beziehung zwischen beiden Pigmenten steht absolut sicher fest. Bilder, welche nur in der Epidermis oder nur in der Cutis Pigment aufweisen, gehören bei sorgfältiger Untersuchung zu den Seltenheiten und lassen sich dann immer aus den besonderen Umständen erklären. Wir werden die Verhältnisse weiter unten in ausführlicherer Weise besprechen. Selbstverständlich habe ich stets nur die im Papillarkörper liegenden Pigmentzellen im Auge, und nicht die von Adachi bei Affen und im Mongolenfleck beschriebenen tief gelegenen großen Elemente, welche von einem ganz anderen Gesichtspunkte aus betrachtet werden müssen.

Eine Abhängigkeit beider Pigmentarten in quantitativem Sinne ist ebenfalls mit mehr oder weniger großer Regelmäßigkeit festzustellen. Allein hier bestehen zuweilen die größten Divergenzen. Gerade die Orte mit dem erfahrungsgemäß stärksten Pigmentgehalt können selbst bei intensiver epithelialer Pigmentierung fast vollständig frei von Chromatophoren angetroffen werden. Ich habe das am Nacken, Anus und Präputium beobachtet; und umgekehrt kann bei relativ schwachem epidermalen Pigmentgehalt an denselben Orten eine relativ große Zahl von Chromatophoren in der Cutis liegen. Individuelle Faktoren und besondere Nebenumstände (Licht, Traumen, Entzündungen, Druck usw.) spielen dabei, wie wir noch sehen werden, eine wichtige Rolle.

Über die Herkunft des Chromatophorenpigmentes.

Für die Herkunft des Pigmentes kommen, wie sich das schon in den verschiedenen Auffassungen der Autoren widerspiegelt, folgende Möglichkeiten in Frage:



1. Das Pigment wird in den Zellen selbst als das Ergebnis einer selbständigen Zellfunktion gebildet.

2. Das Pigment entsteht nicht in den Zellen, sondern wird diesen von außen zugeführt.

ad 1: Die Möglichkeit, daß eine selbständige Pigmentbildung in den Chromatophoren stattfindet, läßt sich bei unseren Kenntnissen schwer, weder experimentell noch durch morphologische Vergleiche widerlegen. Immerhin können wir aus dem Zusammenhang unserer Beobachtungen einen Schluß auf das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer selbständigen Zellfunktion ziehen. Nachdem Bloch die epitheliale Pigmentbildung auf das Vorhandensein der Dopaoxydase zurückführen konnte, müßte es naheliegend erscheinen, daß dieses Ferment auch in den Chromatophoren vorkommt. Dies ist aber nicht der Fall. Wie schon Bloch in seinen ersten Arbeiten hervorgehoben hat, ist die Dopareaktion in den Chromatophoren stets negativ. Das Untersuchungsmaterial von Bloch und auch das meinige erstreckt sich auf Hunderte von Fällen und auf viele Tausende von Reaktionsbildern. Nie aber konnten weder Bloch noch ich in den cutanen Pigmentzellen auch nur die leiseste Andeutung einer positiven Reaktion feststellen. Dabei kamen alle Phasen der Pigmentbildung in ihrem zeitlichen Ablauf zur Beobachtung, unter ihnen auch cutane Pigmentierungen, z. B. nach Röntgen- oder Radiumbestrahlung, welche zweifellos in vollster Entwicklung sich befanden.

In neuester Zeit ist von Heudorfer eine diesen Tatsachen vollständig widersprechende Behauptung aufgestellt worden. Heudorfer fand eine positive Dopareaktion sowohl in der Epidermis als auch in der Cutis und stellte des ferneren fest, daß die Dopareaktion mit der Silberreaktion parallel geht. Sie wäre demnach wie die Silberreaktion nicht als eine Reaktion der Oxydase, sondern des Melanins oder seiner Vorstufen aufzufassen und hätte — auch das sucht Heudorfer nachzuweisen — gar keinen Fermentcharakter. Ja selbst die Spezifität der Reaktion, auf welche Bloch so großes Gewicht legt (die Dopaoxydase reagiert nur mit Dopa), setzt Heudorfer in Zweifel.

Bloch hat in ausführlicher Weise auf die an Irrtümern überreichen Ausführungen Heudorfers geantwortet; ich verweise auf seine Arbeit, möchte aber im Hinblick auf die große Bedeutung, welche der Entscheid in dieser Streitfrage auch für das Problem der Chromatophoren besitzt, nur kurz auf die springenden Punkte hinweisen.

Bloch hat ursprünglich seine Dopareaktion mit 1—2 promill. Lösung von Dopa in destilliertem Wasser angestellt und auch so beschrieben. Es zeigte sich aber in der Folge, daß die Qualität des destillierten Wassers nicht gleichgültig war, sondern daß gewisse uns zunächst völlig rätselhafte Bedingungen erfüllt sein mußten. Es gelang stets nur mit destilliertem Wasser bestimmter Provenienz, eine einwandfreie Reaktion zu erhalten. Durch den wechselnden Gehalt unseres Laboratoriumswassers an Ammoniak auf den Alkalinitätsfaktor aufmerksam gemacht, konnten wir feststellen, daß eine ganz bestimmte Alkalinität (H-Ionenkonzentration des Wassers) die Voraussetzung für einen richtigen Ablauf der Reaktion bildet.



Weitere unerläßliche Bedingungen sind die chemische Reinheit des Wassers und des verwendeten Dopas aus Gründen, deren Natur uns vorerst noch verborgen ist, die aber in ihrer Gesamtheit auf die außerordentliche Subtilität dieser Fermentreaktion hindeuten. In bezug auf die jetzige, im Blochschen Laboratorium angewandte Technik, welche insbesondere eine Stabilisierung der H-Ionenkonzentration mittels Puffersubstanzen anstrebt, verweise ich auf die neueste Arbeit von Bloch im Archiv.

Soweit man bei Abwesenheit von Illustrationen aus der Arbeit von Heudorfer schließen kann, hat ihm nie ein richtiges Reaktionsbild vorgelegen. Seine Beschreibungen entsprechen negativen Reaktionsausfällen, bei welchen eine diffuse Dunkelung der Schnitte durch das schon spontan leicht oxydable Dopa eingetreten ist, und welche sowohl in alten Gewebsschnitten als auch besonders bei chemischen und thermischen Alterationen (Erhitzen) der Gewebe mit Regelmäßigkeit auch an ganz unspezifischen Orten beobachtet werden kann.

Heudorfer beschreibt im Reaktionsbild in erster Linie eine Dunkelung der schon vorhandenen Pigmentgranula bzw. eine Vermehrung derselben. Bloch hat nun tatsächlich in seinen Arbeiten im Reaktionsbild der Dopareaktion das Auftreten dunkler Granula beschrieben; doch hat er stets als den Hauptort der Reaktion das in diffuser Weise sich schwärzende Protoplasma bezeichnet. Ich möchte nach meinen Erfahrungen überhaupt nur die Protoplasma-Reaktion als für Dopa spezifisch ansprechen. Von einer Neubildung von Granula konnte ich mich auch in den von Bloch beschriebenen Reaktionsbildern nicht recht überzeugen. Ich glaube vielmehr, daß es sich dabei stets um eine Dunkelung bereits präformierter Granula handelt. Die Beschreibung der Granula bezieht sich bei Bloch besonders auch auf die Fortsätze der Melanoblasten. Wenn man Gelegenheit hat, in Silberpräparaten oder schon in Nativschnitten schön entwickelte pigmentreiche Melanoblasten zu beobachten, so fällt einem auf, daß Fortsätze nicht schön gleichmäßig verlaufen, sondern häufig wegen zahlreicher Einziehungen rosenkranzartig aussehen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß postmortale Schrumpfungen der außerordentlich zarten Protoplasmamasse diese Veränderung zur Folge haben. Da die Melanoblasten in der Regel erst durch die Dopareaktion dargestellt werden, so treten diese rosenkranzförmigen Fortsätze erst im Reaktionsbild in Erscheinung und erwecken den Eindruck von Granula.

Ich habe die Frage, ob Granula bei intensiven Reaktionen mit tuscheschwarzen Verfärbungen der ganzen Zelle sich bilden, dadurch zu entscheiden gesucht, daß ich die Reaktionsbilder bleichte. Es ließen sich dann je nach der Dauer der Einwirkung des Agens, alle Übergänge zwischen schwarz, grau und einem völligen Erblassen festhalten. In keinem der aufgehellten Bilder aber sah ich, außer den Körnern des natürlich vorhandenen Pigmentes, ein einziges Dopagranulum liegen. Die anfangs schwarzen Zellkörper wurden allmählich immer blasser, behielten aber stets ihr homogenes Aussehen bei. Der Frage, warum die Pigmentkörner bei der Dopareaktion andunkeln, möchte ich nicht nähertreten, weil sie bereits von Bloch besprochen worden ist.

Heudorfer stützt sich demnach durch die Unterstreichung der Granula im Reaktionsbilde auf Veränderungen, welche nicht als spezifisch angesprochen werden dürfen. Daraus erklärt sich aber auch die ganze fernere verhängnisvolle Entwicklung seiner Ableitungen. Daß seine „granuläre" Dopareaktion mit der Silberreaktion, die ausschließlich an die Granula gebunden ist, sich vollkommen deckt, ist nun nicht mehr verwunderlich, ebensowenig wie die positive Reaktion der Chromatophoren.

Für die Dopareaktion sind aber ganz andere Veränderungen charakteristisch, und diese hat Heudorfer nicht gesehen; das sind:



1. eine kräftige, in stark reagierenden Fällen bis tiefschwarze Dunkelung des Protoplasmas,

2. ein mehr oder weniger stark entwickelter verwaschener Auslaugungshof um die Zelle[1]),

3. die Diskontinuität des Reaktionsbildes (im Gegensatz zur Silberreaktion) bedingt dadurch, daß fast immer nur vereinzelte Zellen und Zellgruppen reagieren oder stärker reagieren als ihre Nachbarn,

4. die häufige Darstellung von Melanoblastenfiguren (oft ganz unscharf, verwachsen), die in den unbehandelten und auch in versilberten Schnitten meist nur mit Mühe oder garnicht erkannt werden.

Die Tatsache, daß in den Chromatophoren der Cutis die Dopareaktion stets negativ ist, bleibt demnach trotz den Einwänden von Heudorfer unverändert bestehen.

ad 2: Das vollkommen negative Verhalten der Chromatophoren bei der Dopareaktion berechtigt uns nur zu dem Schluß, daß in ihnen die Dopaoxydase nicht enthalten ist. Zweifellos ist damit in keiner Weise bewiesen, daß eine selbständige Pigmentbildung in den Zellen nicht stattfindet. Das könnte auf anderem Wege, vielleicht durch Vermittlung eines von der Dopaoxydase verschiedenen Fermentes, evtl. auch ohne irgendwelchen Aktivator auf metabolischem Wege zustandekommen. Wir müssen darum logischerweise diese Frage zunächst noch offenlassen und wollen uns der zweiten Möglichkeit zuwenden, d. i. die Pigmentbildung durch Aufnahme fertiger Pigmentsubstanzen.

Um in dieser Frage einen Schritt nach vorwärts zu gelangen, muß das Problem experimentell in Angriff genommen werden.

Sprechen schon manche klinischen Tatsachen dafür, daß die bindegewebliche Pigmentzelle die Rolle eines Pigmentrezeptors spielt, so muß sich diese Eigenschaft nachweisen lassen. Ich habe darum zunächst eine Reihe von Versuchen angestellt, welche dahin gerichtet waren, ganz allgemein das Vermögen der Bindegewebszellen, fremde Substanzen zu phagocytieren, zu prüfen. Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß diese Eigenschaft gegenüber einer Reihe von Substanzen tatsächlich besteht. Seit den Arbeiten Virchows, v. Recklinghausens, Ponficks und anderer über Verteilung in die Blutbahn injizierter Farbstoffe (Tusche, Zinnober) wissen wir, daß dieselben fast in sämtlichen bindegeweblichen Elementen des Körpers aufgenommen und eine unbestimmte Zeit hindurch aufgespeichert werden können. Dasselbe gilt für die Resorption von Blutextravasaten, welche, wie das bereits Langhans, Quincke, M. B. Schmidt und viele andere nachgewiesen haben, längere Zeit hindurch ebenfalls in Bindegewebszellen in Form körniger Niederschläge aufgespeichert werden. Ich habe trotz-

[1]) Diese Erscheinung ist innerhalb der Epidermis fast die Regel, während sie bei intracutan gelegenen, positiv reagierenden Zellen (z. B. Naevuszellen, Melanomzellen) häufig fehlt.



dem nochmals einzelne dieser alten Experimente wiederholt, um besonders im Hinblick auf das Verhalten der bereits präformierten Chromatophoren bei der Phagocytose Aufschluß zu erhalten.

I. Über die Phagocytose der Bindegewebszellen.

Phagocytose von Tusche und Zinnober.

Wenn man einem Menschen Aufschwemmungen von Tusche oder Zinnober in analoger Weise wie bei der Tätowierung intradermal einspritzt und nach einiger Zeit die Stellen histologisch untersucht, so ergibt sich folgendes Bild:

Pat. A. P. Injektion von Tusche und Zinnoberaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung in die kräftig pigmentierte Gesäßhaut.

1. Excision nach $2^1/_2$ Monaten.

I. Tusche: Die ganze Cutis ist von Tuschemassen durchsetzt ohne Andeutung entzündlicher Vorgänge. Die Tuschekörner liegen teilweise zu größeren Schollen vereinigt anscheinend frei in den Gewebsspalten. Ein großer Teil aber ist von zelligen Elementen des Bindegewebes aufgenommen, welche sich von den übrigen, nicht tuschehaltigen, in keiner Weise unterscheiden. Vereinzelte Tuschekörner liegen auch im Innern von kollagenen Fasern. Von besonderem Interesse ist die subepitheliale Zone, welche reichliche mit braunen Pigment dicht erfüllte native Chromatophoren enthält. An dieser Stelle liegen die Tuschekörner nicht nur in den gewöhnlichen Bindegewebszellen, sondern anscheinend mit besonderer Vorliebe in den Chromatophoren, im bunten Gemisch mit den braungelben Pigmentschollen. Es fällt dabei folgendes auf:

1. Wo nur spärliche Tuschekörner vorhanden sind, liegen sie ausschließlich in pigmenthaltigen Chromatophoren; Zellen, die nur Tusche enthalten, sind hier nicht zu treffen.

2. Wo sehr reichlich Tusche vorhanden ist, sind fast alle Bindegewebszellen tuschehaltig; die Chromatophoren sind dabei so sehr mit Tusche beladen, daß sie nicht mehr als pigmentführend erkannt werden können.

Die Form der tuschehaltigen Zellen zeigt durchaus den polymorphen Typus der cutanen Chromatophoren (spindelförmig, walzenförmig, sternförmig, klumpig usw.).

Die Epidermis ist völlig frei von Tuschekörnern.

2. Excision nach 6 Monaten.

Das Bild entspricht vollständig dem bereits geschilderten und zeigt wiederum in schönster Weise das Nebeneinander von nativem Chromatophorenpigment und Tuschekörnchen in den Zellen des Papillarkörpers. Die Einlagerung der Tusche erstreckt sich über ein weites Gebiet, welches allerorten dicht an das Epithel heranreicht und dort, besonders in ungefärbten Schnitten, eine außerordentlich scharfe Kontur besitzt, weil wiederum im Epithel auch nicht ein einziges Tuschekörnchen zu finden ist.

Pat. B. C. Alte Tätowierung in einer vitiliginösen Haut.

Sowohl Epidermis wie Cutis sind vollständig pigmentfrei. Die etwas groben Tuschekörner liegen reaktionslos in der Cutis, am reichlichsten in der papillären und subpapillären Schicht. Der Papillarkörper ist durchsetzt von tuschehaltigen Zellen, welche morphologisch den natürlichen Chromatophoren täuschend ähnlich



sind. Man erblickt alle jene grotesken, verzweigten und nicht verzweigten Zellformen, welche besonders bei einer starken Chromatophorenpigmentierung aufzutreten pflegen. Selbst sternförmige Zellen mit plumpen Fortsätzen, welche unmittelbar an die Epidermis herantreten und sogar in sie hineinzuragen scheinen, fehlen nicht.

Die Epidermis ist wiederum völlig frei von Pigment.

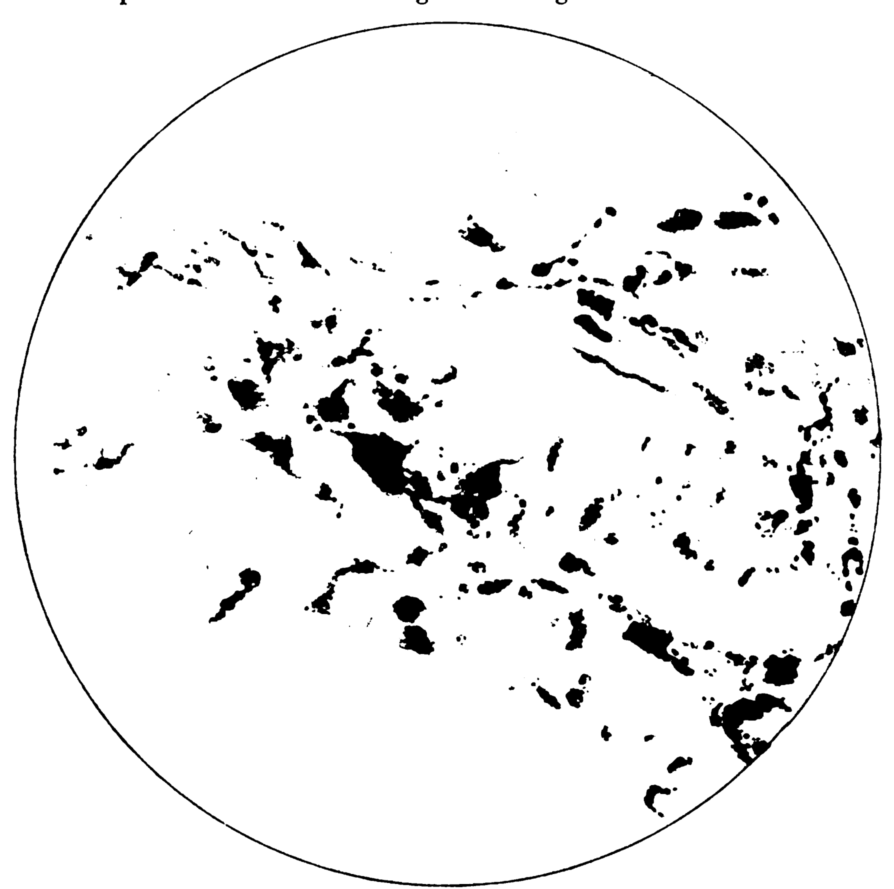


Abb. 1. Kräftig pigmentierte Haut mit zahlreichen Chromatophoren. In den Chromatophoren liegen neben den nativen Pigmentgranula reichlich Tuschekörnchen.

II. Zinnober: Die beiden, am selben Orte und an derselben Patientin mit Zinnober ausgeführten Injektionen wurden nach $2^1/_2$ und 6 Monaten excidiert. Eine Wiedergabe der Befunde ist überflüssig, da sie genau den bereits mitgeteilten Bildern entsprechen. An Stelle der feinen Tuschekörner finden sich grobe, amorphe Zinnoberschollen, frei in die Gewebsspalten eingelagert und reichlich in Zellen eingeschlossen, worunter gleichfalls pigmenthaltige Chromatophoren.

Schlußfolgerung.

Die Bindegewebszelle ist imstande, Fremdkörper (Tusche, Zinnober), welche ins Gewebe gelangen, zu phagocytieren und, sofern dieselben chemisch indifferent sind, dauernd



in sich zu speichern. Diese Eigenschaft scheint mehr oder weniger allen bindegeweblichen Zellen der Cutis eigentümlich zu sein, mit Ausnahme der Endothelien, bei welchen nie Kohle oder Zinnober gefunden wurde, aber mit Einschluß der Chromatophoren. Diese letzteren zeigen sogar anscheinend eine besondere phagocytäre Kraft, denn wo nur wenig Farbstoff vorhanden war, da lag dieser anscheinend ausschließlich in den am nativen Pigment kenntlichen Chromatophoren, während die übrigen Bindegewebszellen frei waren. Vielleicht erklärt sich diese Erscheinung aber auch bloß dadurch, daß die betr. Zellen in der Nachbarschaft von Gewebsspalten liegen, die von den Gewebssäften bei ihrer Strömung bevorzugt werden. Ich möchte das für das Wahrscheinlichere halten.

In vitiliginöser, von Pigmentzellen freier Haut entstehen durch Phagocytose der Farbstoffpartikelchen in Bindegewebszellen Bilder, welche den natürlichen Chromatophoren vollständig entsprechen und sich nur durch den verschiedenen Pigmentgehalt von ihnen unterscheiden. Bei starker Tuscheimprägnation zeigen alle Zellen des Papillarkörpers die polymorphe Chromatophorengestalt. Hieraus geht mit Wahrscheinlichkeit hervor, daß jede Bindegewebszelle durch Resorption von Fremdkörpermaterial morphologisch den Charakter einer Chromatophore annehmen kann. Diese Umwandlung entspricht aber keiner Metamorphose, sondern sie ist die Folge der Sichtbarwerdung der Zellgrenzen durch den Fremdkörperinhalt. Wir dürfen darum sagen, daß auch die natürlichen Chromatophoren keine morphologisch besonders charakteristische Zellart darstellen, sondern, abgesehen von ihrem Pigmentgehalt, vollkommen den übrigen Zellen des umgebenden Bindegewebes gleichen, welche im Papillarkörper viel polymorpher, dem embryonalen Typus gleichend, gestaltet sind als in den tieferen Schichten der Cutis.

Es bleibt nun allerdings, besonders im Fall von Vitiligo die Annahme möglich, daß zwar in der Haut das natürliche Pigment verlorengegangen ist, die Chromatophoren aber als solche erhalten geblieben und erst durch die Aufnahme von Tuschekörnchen wieder zur Darstellung gelangt sind. Dagegen spricht aber der Umstand, daß an den Stellen mit maximaler Tuscheinfiltration sämtliche Zellen morphologisch als Chromatophoren erscheinen. Man müßte in diesem Falle annehmen, daß im Papillarkörper überhaupt nur Chromatophoren und gar keine Bindegewebszellen vorhanden sind, was schließlich wieder zu demselben Schlusse führt, daß eben alle Bindegewebszellen befähigt sind, im gegebenen Falle Chromatophorengestalt anzunehmen.

Die Epidermiszellen verhalten sich gegenüber den eingeführten Fremdkörpern vollständig refraktär. Dasselbe gilt auch für die epithelialen Zellen der Haarbälge. Auch bei stärkster



Kohlenpigmentierung des Papillarkörpers in Zellen, welche in unmittelbarer Nachbarschaft des Epithels liegen, findet sich nicht ein einziges Korn in der Epidermis. Hier scheint ein prinzipieller Unterschied zwischen ektodermalen und mesodermalen Zellen zu bestehen, ein Unterschied, auf welchen ich besonders hinweisen möchte, da er für die ganze Fragestellung von Bedeutung ist.

Phagocytose von Blutpigment.

Beim Studium dieser Frage habe ich mich ausschließlich den Verhältnissen des Papillarkörpers zugewandt, um in erster Linie die Antwort auf die Frage zu erhalten, ob der Blutfarbstoff erstens in präformierten Chromatophoren und zweitens in epithelialen Zellgebilden angetroffen werden könne.

Um die Verhältnisse beim Austritt von Blut und das weitere Schicksal von Blutextravasaten kennenzulernen, wurde folgender Versuch unternommen:

Es wurden bei einer 26jährigen Patientin an beiden Oberschenkeln eine größere Reihe von intradermalen Blutquaddeln gesetzt. Das Blut wurde unmittelbar vorher mit der in Öl ausgekochten Spritze steril entnommen. Es bildeten sich tiefdunkelblau-schwarze, etwas erhabene Knötchen. In den folgenden Tagen wurden die Injektionsstellen sukzessive excidiert.

1. Excision nach 24 Stunden. Im Zentrum blauschwarzer, etwas infiltrierter Fleck mit gelblichem verwaschenem Rande.

Histologie: In den Hämalaunschnitten erkennt man folgendes: Epidermis intakt, enthält nur Spuren von nativem Pigment. In der Cutis im Zentrum der Schnitte leichtes Ödem und massenhafter Austritt von Leukocyten ins Gewebe. Im Querschnitt erscheinen die Gewebselemente von zahlreichen kleinen und größeren, chromatinreichen Körnern durchsetzt, welche, quer durchschnitten, amöboid in die Länge gezogenen Leukocytenkernen entsprechen. Das Gewebe ist in ausgedehnter Weise und entsprechend den klinisch wahrgenommenen Dimensionen durchsetzt von Erythrocyten und Erythrocytentrümmern. Das Hämoglobin ist zum größten Teil ausgetreten und imbibiert die sämtlichen Gewebselemente (kollagene Balken, Bindegewebsfasern usw.) in vollständig gleichmäßiger Weise mit Farbstoff. In der Cutis nur eine ganz spärliche Zahl von Chromatophoren.

Silberreaktion: negativ.

Berlinerblau- und Turnbullreaktion: negativ, bis auf vereinzelte, schwer zu deutende blaue Schollen (Verunreinigungen?).

2. Excision nach 2 Tagen: An der Injektionsstelle blauroter, leicht infiltrierter Fleck, mit sehr ausgebreitetem, bräunlich-gelbem Hof.

In den ungefärbten Schnitten erkennt man noch immer die völlig diffuse Durchtränkung der Gewebselemente mit Hämoglobin. Allerorten liegen noch reichliche Erythrocytenschatten, zumeist in Gewebsspalten oder in vollgepfropften Lymphgefäßen. In den Erythrocytenhaufen ist es durch den Verlust der Zellmembranen vielfach zur Bildung von dunkelbraun-gelben amorphen Schollen gekommen.



Ag-Reaktion: negativ.

Berlinerblau- und Turnbullreaktion: negativ; auch im Innern der zusammengesinterten Erythrocytenmassen.

Gefärbte Schnitte zeigen eine stärkere Durchsetzung des mit Blut infiltrierten Gewebes mit Leukocyten, besonders in der subpapillären Schicht. In auffallender Weise sind die am stärksten mit Blut durchtränkten Partien fast frei von Leukocyten. Eine Phagocytase von Erythrocytenteilen geht aus den Bildern nicht mit Sicherheit hervor.

Pigmentverhältnisse in Epithel und Cutis wie am 1. Tag.

3. Excision nach 4 Tagen. Klinisch blauroter, nicht mehr infiltrierter Fleck mit gelblichem Zentrum und grünlichgelbem, verwaschenem Hof.

Histologisch haben sich die Verhältnisse wenig geändert. Man sieht noch immer eine ausgedehnte Durchtränkung des Gewebes mit Blutfarbstoff und an zahlreichen Stellen eine mehr oder weniger große Häufung von in die Gewebsspalten eingepreßten Blutkörperchen. An einer Stelle der Schnitte reicht die diffuse Imbibition bis an die Epidermis heran, und interessanterweise zeigt auch diese allerdings minimalen gelblichen Farbenton. Corpusculäre Elemente sind noch nirgends wahrzunehmen.

Berlinerblau-Reaktion ergibt stellenweise kleinere Häufchen blauer Schollen, die aber nicht im Zusammenhang mit der Blutung zu stehen scheinen (Verunreinigung?). Im Gegensatz dazu findet sich innerhalb der durch zusammengesinterte Erythrocyten entstandenen amorphen Schollen da und dort Andeutung einer positiven Reaktion. Noch etwas deutlicher treten diese Verhältnisse bei der Turnbullreaktion zutage. Im Epithel weder Vermehrung des Pigments noch positive Eisenreaktion.

Silberreaktion: negativ.

Die gefärbten Schnitte zeigen, daß die Entzündungserscheinungen, entsprechend der Abnahme der Schwellung, sozusagen vollständig zurückgegangen sind. Die Erythrocytenhaufen liegen jetzt in vollständig reaktionsloser Umgebung und lassen keine cellulären Resorptionsvorgänge erkennen.

4. Excision nach 7 Tagen: Klinisch gelbliches Zentrum mit bläulichem Rande und gelblichgrauem, verwaschenem Hof.

In den ungefärbten Schnitten fällt zunächst auf das vollständige Verschwinden der Erythrocytenschatten einerseits, andererseits der diffusen Infiltration der Gewebe mit Blutfarbstoff. Dagegen liegt jetzt überall an jenen Stellen, wo Blutkörperchen waren, in Häufchen ein goldgelbes Pigment, in Form kleiner, ganz unregelmäßiger Körnchen, selten auch größerer, tropfiger, amorpher Schollen. Beim Anstellen der Berlinerblau-Reaktion färben sich diese Schollen ausnahmslos schön blau. Das meiste blau gefärbte Pigment liegt wenig unterhalb der Epidermis in der papillären und subpapillären Schicht, stellenweise kommt es sehr nahe an die Epidermis selbst heran. In den spärlich vorhandenen Chromatophoren, deren Pigment sowohl durch seine Gestalt als auch durch die negative Eisenreaktion deutlich kenntlich ist, findet man nicht selten ebenfalls blaue Körnchen.

Das Epithel selbst ist fast durchwegs vollständig frei von Blutpigment, nur an einer einzigen Stelle findet sich eine Abweichung hiervon. Es liegt dort im Papillarkörper eine ungeheure Menge blau gefärbten Pigmentes. Von dieser Ansammlung löst sich nach oben zungenförmig eine Pigmentstraße los, welche an die Epidermis heranreicht und teilweise in dieselbe hineindringt. Hier liegt Pigment zweifellos innerhalb der Epidermis, und zwar, wie es scheint, zwischen und nicht in ihren zelligen Elementen, indem sich die Konturen derselben gegen die in die Spalten eingezwängten Pigmentmassen deutlich abheben. An anderen Stellen ist die Epidermis vollständig frei von blauen Körnern.



Turnbullreaktion ergibt nichts Neues. Epidermis, abgesehen von ihrem eigenen, nativen braunen Pigment, frei.

Gefärbte Schnitte. Bei stärkerer Vergrößerung kann man erkennen, daß das goldgelbe, schollige Pigment fast ausschließlich in zelligen Elementen des Bindegewebes liegt; es entstehen dabei dieselben Bilder wie beispielsweise bei künstlicher Injektion von Tusche. Neben intracellulärem stößt man auch auf anscheinend extracelluläres Pigment, doch läßt sich nicht mit Sicherheit die Möglichkeit ausschließen, daß es sich um im Querschnitt getroffene Ausläufer handelt.

Silberreaktion nicht deutlich positiv.

5. Excision nach 11 Tagen. Klinisch verwaschener, gelblicher Fleck.

In den Nativschnitten ist absolut nichts mehr zu erkennen.

Berlinerblau-Reaktion läßt noch eine spärliche Menge blauer, intracellulärer Körnchen erkennen, die stellenweise auch in nächster Nähe der Epidermis liegen. Diese letztere enthält neben den äußerst spärlichen braunen Granula keine blauen.

Turnbullreaktion nichts Neues. Epidermis frei.

Silberreaktion negativ.

In den gefärbten Schnitten imponiert ein etwas stärkerer Grad von zelliger Infiltration. Das Blutpigment läßt sich auch beim Absuchen mit der Immersion nirgends mehr feststellen.

Untersuchung eines mehrere Monate alten Blutextravasates in der Haut des Unterschenkels bei einem 25jährigen, an urticariellem hämorrhagischen Exanthem leidenden Patienten.

Klinisch handelt es sich um einen etwa linsengroßen, scharf umschriebenen, blauroten Fleck unter etwas atrophisch schuppender Haut.

In den Nativschnitten erkennt man regellos über die ganze Breite der Cutis zerstreute Häufchen und Züge von gelblichem Pigment. Dasselbe besteht aus kleinen und größeren polymorph gestalteten Körnern sowie auch aus mehr rundlichen und nicht selten großen Kugeln von goldgelber Farbe. Die Pigmentansammlungen sind nirgends beträchtlich. Eine diffuse Infiltration des Gewebes und auch Zeichen von frischen Blutungen fehlen vollständig.

Die gefärbten Schnitte ergeben eine Epidermis von normaler Breite und mit normalen, stellenweise vielleicht etwas hypertrophischen Zellelementen. In der Basalschicht liegt eine mittlere Menge feinkörnigen Pigmentes. Die Cutis ist zu beiden Seiten des Schnittes normal, in der Mitte dagegen, und zwar dort, wo die reichlichsten Blutpigmentablagerungen sich finden, treten die Zeichen einer diffusen Sklerosierung zutage, indem hier die normalen kollagenen Bündel ersetzt sind durch ein Fasersystem mit zahlreichen spindelförmigen Bindegewebszellen und bald mehr diffus zerstreuten, bald um die Gefäße gehäuften Rundzellen. Stellenweise findet man kleinere Herde eines noch jungen, sprossenden, an Capillaren reichen Granulationsgewebes, welches zahlreiche Plasmazellen und reichliche Mengen von Pigment enthält. Das Pigment ist sozusagen ausschließlich in Zellen eingeschlossen, bald sind es die spindeligen, häufig durch ihren Inhalt kolbenförmig angeschwollenen Bindegewebszellen, bald sind es rundliche Elemente, von denen einzelne sicher Leukocyten darstellen, andere als Bindegewebszellen gelten müssen, wobei Übergänge zu den Plasmazellen in die Augen fallen. Solche Bilder finden sich besonders in den kleinen Granulationsknötchen. Ob auch freies Pigment vorkommt, läßt sich wiederum mit Sicherheit nicht entscheiden, doch erscheint es auch hier wahrscheinlich.

Berlinerblau-Reaktion: Die Reaktion stellt sämtliche goldgelben Pigmentkörnchen in blauer Farbe dar. Der Gehalt des Gewebes an solchen erscheint



jetzt noch viel reichlicher. Vielerorts reicht die cutane blaugefärbte Pigmentinfiltration bis in unmittelbare Nachbarschaft an die Epidermis heran. Diese selbst ist aber in ihrer ganzen Ausdehnung in allen Präparaten vollständig frei von blauen Granulis. Im Gegensatz dazu bietet sich in den Chromatophoren des Papillarkörpers ein höchst bemerkenswertes Bild. Man sieht nämlich häufig in solchen Zellen, welche natives braunes Pigment führen, dieselben blau gefärbten Schollen wie an den übrigen Stellen des Schnittes. Der Befund entspricht vollständig den Bildern in tätowierter, chromatophorenreicher Haut.

Zusammenfassung: Durch Extravasation (oder experimentelle Injektion) von Blut kommt es teilweise zu einem Zerfall der roten Blutkörperchen, unter Imbibition der Umgebung mit dem Farbstoff. Ein Teil der Blutkörperchen sintert zusammen, und in den auf diese Weise entstehenden amorphen scholligen Massen erscheint ein goldgelbes, scholliges Pigment, das die Eisenreaktion gibt. Das Pigment wird allmählich von den Zellen des Bindegewebes phagocytiert, so daß es schließlich nirgends mehr frei angetroffen wird. Es findet sich auch in den natürlichen Chromatophoren neben dem normalen Pigment, das die Eisenreaktion nicht gibt.

Eine Aufnahme von Blutpigment in die Epidermiszellen findet nicht statt. Nur in einem einzigen Präparat lagen an einer einzigen Stelle anscheinend in den Intercellularspalten blaugefärbte Körnchen.

Vor kurzem hat Masson einen Fall von Radiodermatitis veröffentlicht, bei welchem sich sowohl im Papillarkörper als auch in der Basalschicht der Epidermis reichlich Körnchen fanden, welche positive Eisenreaktion gaben. Masson zieht daraus den Schluß, daß zwischen den Zelleinschlüssen der cutanen und epithelialen Zellen direkte funktionelle Beziehungen bestehen, und daß als Regulatoren für diese Beziehungen die Melanoblasten der Epidermis angesehen werden müssen. In gleicher Weise wie für den Blutfarbstoff müßten die Verhältnisse auch für das Pigment angenommen werden, also in dem Sinne, daß durch Vermittlung von Melanoblasten eine Aufnahme von farblosen Pigmentstoffen aus der Cutis in die Epidermiszellen und andererseits eine Abgabe von Pigment aus den Epidermiszellen nach der Cutis vor sich gehen würde.

Ich möchte im Anschluß hieran ganz kursorisch über das Resultat einer großen Zahl von Untersuchungen bei Dermatitis nach Röntgen- und Radiumbestrahlungen berichten, in welchen ich mit äußerster Sorgfalt nach den Methoden von Perls und Tirmann und Schmelzer nach Eisen geforscht habe. Mit Ausnahme ganz vereinzelter, mehr zufällig als gesetzmäßig ins Krankheitsbild hineinpassender Blutungen habe ich nie — weder in den früheren Stadien noch in den Endstadien der Radiodermatitis-Körnchen mit positiver Eisenreaktion gefunden. Die Epidermis fand ich jedenfalls stets frei von eisenhaltigem Pigment.

In der Literatur finden sich nun allerdings Angaben (so bei Holzknecht, Bergonié, Gassmann), daß die braune Farbe bei Früherythemen auf einer Imbibition der Epidermis mit ausgetretenem Blutfarbstoff beruht. Bergonié beschreibt die Einlagerung von Hämosiderinkrystallen in die Epidermiszellen. Ich selbst habe bisher nicht Gelegenheit gehabt, histologische Bilder aus diesem Stadium zu sehen. Bei Frühpigmentationen, die 10—14 Tage nach der Bestrahlung schon aufgetreten waren, konnte ich nur reichlich natives Pigment finden, nie aber positive Eisenreaktion erhalten.



Ich glaube darum daran festhalten zu dürfen, daß eine Resorption von Blutfarbstoff durch intakte Epidermiszellen nicht zur Norm gehört, und daß dort, wo sie doch vorkommt, besondere Umstände, vielleicht eine Schädigung der Epidermiszellen, vorliegen. In diesem Sinne möchte ich auch den Befund von Masson deuten, ohne seiner interessanten Schlußfolgerung näherzutreten. Die Resorption von Blutfarbstoff scheint mir allerdings nicht die geeignete Grundlage zu sein, um darauf eine Theorie über das Wechselverhältnis von Sekretion und Resorption zwischen den Pigmenztellen der Cutis und den Melanoblasten der Epidermis aufzubauen.

Phagocytose von Melanin.

Die Erscheinung der Phagocytose der Bindegewebszellen muß ganz unabhängig von anderen Betrachtungen den Gedanken nahelegen, daß auch ihrer Pigmentierung ein ähnlicher Vorgang zugrunde liegt. Die Pigmentation zahlreicher Gewebe bei ausgedehnter Melanosarkomatose ist dem Pathologen eine geläufige Erscheinung, auch Pigmentierungsvorgänge in Lymphdrüsen im Bereich pigmentreicher Haut sind schon wiederholt beschrieben worden (Riecke, Jadassohn, Schmorl). Das Pigment findet sich dabei körnchenförmig in den normalen Zellen des Bindegewebes, des Drüsenparenchyms, in den Endothelien usw. In der Regel wird diese Pigmentierung auf die Phagocytose präformierten Pigmentes durch die Gewebszellen zurückgeführt, allein die Ansichten der Autoren gehen noch sehr weit auseinander. So erklärt M. B. Schmidt die Pigmentierung durch Aufnahme gelösten reduzierten Melanins, das in den Zellen oxydiert und niedergeschlagen wird.

Matsunaga dagegen konnte mit der Dopareaktion die Anwesenheit von Oxydase in allen pigmentierten Zellen feststellen und betrachtet darum die Pigmentierung als autochthon, bedingt durch eine Überschwemmung der Gewebe mit Oxydase (ich werde auf diese Ansichten und ihre Begründung noch zurückkommen).

Der Vorgang der Pigmentphagocytose ist demnach noch unklar und umstritten. Eine Aufklärung ist nur auf experimentellem Wege möglich. Es bieten sich dabei zwei Wege dar.

Der erste ist der physiologische und besteht darin, an Stellen, wo kein Pigment vorhanden ist (albinotische Haut) pigmentbildende Epidermiszellen zu verpflanzen und zu prüfen, ob nun auch im Bindegewebe Pigment auftritt. Einen solchen Weg hat seinerzeit Karg bei seinen Transplantationsversuchen eingeschlagen. Allein gerade die große Kontroverse, welche sich an die Kargsche Arbeit angeschlossen hat, und besonders auch die völlig entgegengesetzten Schlußfolgerungen, zu denen bei Wiederholung der Versuche Loeb gelangte, beweisen, wie außerordentlich widerspruchsvoll dieser experimentelle Weg ist. Es ist in der Tat vollständig unmöglich, Epidermis und Cutis voneinander zu isolieren, und stets muß darum mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß bei der Abtragung eines Epidermislappens auch ein mehr oder weniger



ausgedehnter Teil des Papillarkörpers (Papillenspitzen), mit den darin enthaltenen Chromatophoren, mitgenommen wird.

Der zweite Weg besteht darin, natürliches oder synthetisch dargestelltes Melanin künstlich der Cutis einzuverleiben und darin sein weiteres Schicksal zu verfolgen. Die folgenden Untersuchungen beweisen, daß auf diese Weise das Problem wenigstens nach einer Seite hin eine klare und unzweideutige Lösung erfährt.

Die Hauptschwierigkeit dieser Versuche bildet die Herstellung des Versuchskörpers. Trotz einer außerordentlich großen, durch hervorragende Physiologen und Chemiker geleisteten Arbeit (ich erwähne die Namen von Fürth, Neuberg, Salkowsky) ist die Reindarstellung von Melanin noch immer ein ungelöstes Problem. Seine genaue chemische Konstitution ist darum noch unklar und nur durch eine Anzahl zur scharfen Charakterisierung völlig ungenügender Eigenschaften beleuchtet. Alle Methoden, welche das Pigment, sei es durch hydrolytische Spaltung der Gewebssubstanzen (Haare, Tumorgewebe) mit starken Säuren oder durch langdauernde Extraktion mit Alkalien oder durch Verdauung mit Eiweiß abbauenden Fermenten (Pepsin, Trypsin) darstellen, haben zu Produkten geführt, deren Analyse zwar eine rohe Übereinstimmung zeigt, in den einzelnen Punkten aber, z. B. im Schwefelgehalt, noch weit auseinandergehen. Man hat gerade aus dem wechselnden Schwefelgehalt auf eine gewisse Variabilität des Melanins je nach seiner Färbung geschlossen (Berdez und Nencki). Es ist aber viel wahrscheinlicher, daß, sei es der gesamte Schwefelgehalt oder nur ein Teil desselben, durch das Vorhandensein von Verunreinigungen bedingt wird, welche zu den Eiweißabbauprodukten gehören und durch ihre dem Melanin verwandten Eigenschaften nur sehr schwer von diesem zu trennen sind. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß der Schwefel dereinst gänzlich aus der Formel des Pigments verschwinden wird. (Salkowsky betrachtet allerdings demgegenüber in einer neueren Arbeit den Schwefel wieder als einen konstanten Baustein des Pigmentes.) Unter den beschriebenen Methoden ist diejenige von Gortner eine der am wenigsten eingreifenden, welche, wie aus den sehr sorgfältigen Arbeiten dieses Autors hervorgeht, zu relativ konstanten Produkten führt. In neuerer Zeit ist von Salkowsky ein verbessertes Verfahren angegeben worden, welches einen weiteren Fortschritt darzustellen scheint, mir aber zur Zeit der Versuche nicht bekannt war.

Die Methode von Gortner besteht darin, daß dunkle Schafwolle durch mehrstündiges Kochen mit 2proz. Natronlauge aufgeschlossen wird. Nach Filtrieren der dunkeln Flüssigkeit fällt man mit konzentrierter Salzsäure aus, dekantiert, wäscht mit 1proz. Salzsäure, löst mit kochender $^1/_{20}$ normal Salzsäure, fällt nochmals mit 1proz. Salzsäure, löst den Niederschlag in konzentrierter Essigsäure und dialysiert gegen destilliertes Wasser. Der Rückstand wird im Wasserbad



eingedampft, getrocknet und hierauf am Rückflußkühler noch mit Schwefelkohlenstoff, Alkohol und Äther extrahiert. Die Dauer der Alkaliextraktion und die Konzentration des Alkalis sind nach Gortner von wesentlichem Einfluß auf Konstitution (Schwefelgehalt) und Eigenschaften (Löslichkeit in verdünnten Säuren) des Produktes.

Ich benützte als Material Pferdehaar, Tumorgewebe eines Hippomelanoms und eines Nävomelanoms. Entgegen den Angaben von Gortner fällte ich das Pigment nicht durch Ansäuren mit 1 proz. Salzsäure, sondern durch sorgfältige Neutralisation. Der Niederschlag ließ sich dabei gut dekantieren, und ich konnte beobachten, daß nach Wiederholung des Verfahrens stets vor der Fällung des Pigmentes schwefelhaltige Verunreinigungen ausfielen. Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf Pferdehaarmelanin; die anderen Melanine stimmen in ihren Eigenschaften mit diesen überein.

Das gewonnene Pigment stellt in trockenem Zustand einen schwarzbraunen, amorphen Körper dar. Es hat die Eigenschaft einer schwachen Säure und ist in Alkalien gut und prompt löslich. Bei vorsichtigem Ansäuren fällt es in der Nähe des isoelektrischen Punktes aus (in der Mitte zwischen dem Umschlagpunkte von Methylorange und Neutralrot). Bei weiterem schwachem Ansäuren geht es in kolloidale opalisierende Lösung, bei stärkerem Ansäuren fällt es wieder aus. Durch 1 proz. Salzsäure wird es prompt gefällt. In konzentrierten Mineralsäuren, H_2SO_4, HCl, HNO_3, geht beim Kochen eine Spur in Lösung.

In einer Lösung, deren H-Ionenkonzentration derjenigen der Gewebssäfte entspricht, ist das Pigment etwas löslich. Es löst sich auch teilweise in menschlichem und tierischem Blutserum auf. Die einzelnen dargestellten Pigmente zeigten darin Unterschiede. Die Lösung ist braunschwarz, klar und läßt sich durch Pasteurkerzen filtrieren. Bei schwachem Ansäuren fällt das Pigment in Form eines stark wasserhaltigen Gels aus. (Die Löslichkeit des Melanins in Serum möchte ich besonders hervorheben, da sie für die Erklärung der natürlichen Verhältnisse von prinzipieller Bedeutung ist.)

Das Pigment ist unlöslich in allen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von konzentrirter Essigsäure und Ameisensäure. Es ist nicht dialysierbar. Durch Reduktion mit Natriumhydrosulfit hellt die Melaninlösung auf, bei Durchleitung von Luft, aber auch beim bloßen Alkalisieren nimmt sie wieder ihren früheren Farbenton an. Durch Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd oder mit anderen Oxydationsmitteln, in alkalischer Lösung, geht beim Kochen sofort, in der Kälte im Verlauf von Tagen, die schwarzbraune Farbe in ein bräunliches Gelb über. Eine weitere Oxydation findet auch bei wochenlangem Einwirken von Wasserstoffsuperoxyd (in alkalischer Lösung) nicht statt. Aus der gelben, etwas opalisierenden Lösung läßt sich durch vorsichtiges, tropfenweises Ansäuren zunächst ein gelbbräunlicher Schlamm ausfällen, der in allen Lösungsmitteln unlöslich erscheint, und hierauf, bei weiterem Ansäuren aus der nunmehr klaren, kanariengelben Lösung ein gelber, feinflockiger Niederschlag, der sich in seinen Eigenschaften verhält wie das primäre Melanin.

Da in dem dargestellten Melanin ein Präparat von geringer Reinheit vorlag, habe ich zum Vergleich und zur gleichzeitigen Kontrolle ein rein dargestelltes, künstliches Melanin verwendet. Als solches benützte ich Dopamelanin. Ich wählte diesen Körper in erster Linie darum, weil unter allen künstlichen Melaninen das Dopamelanin dem echten Melanin am nächsten stehen dürfte. Dafür bürgt vor allem die, auf Dopa in so außerordentlich spezifischer Weise eingestellte Oxydase, durch deren Vermittlung das physiologische Melanin entsteht. Bekanntlich sind alle Versuche Blochs gescheitert, einen zweiten Reaktionskörper zu finden, und selbst geringfügige Veränderungen am Dopamolekül hatten schon ein Negativwerden der Reaktion zur Folge.



Die Darstellung des Dopamelanins war folgende: 1,5 g Dopa wurden in 300 ccm heißen Wassers aufgelöst, hierauf 4 Tage lang Luft durchgeleitet. Es entsteht dabei eine braunschwarze opalescierende Färbung. Beim Kochen über dem Wasserbad fällt ein schwarzes, amorphes Pulver aus. Dieses wird abfiltriert, mit heißem destilliertem Wasser, welches mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure angesäuert ist, gewaschen, hierauf mit Alkohol und Äther extrahiert, am Schlusse in verdünnter Natronlauge gelöst und gegen destilliertes Wasser dialysiert. Das Dialysat wird eingedampft und getrocknet. Eine ergiebigere Ausbeute erhält man, wenn man das Dopa statt in destilliertem Wasser in Sodalösung der Oxydation aussetzt und das gebildete Pigment durch verdünnte Salzsäure fällt. Ich habe auch auf diese Weise Dopapigment gewonnen. Ein Teil wurde mir von Dr. Labouchère, dem chemischen Assistenten der Klinik, gütigst zur Verfügung gestellt.

Die Eigenschaften des Dopamelanins gleichen in hohem Maße denjenigen des aus vitalem Material gewonnenen Melanins. Es ist leicht löslich in Alkalien, schwach löslich in Säuren, unlöslich in neutralem und destilliertem Wasser sowie in allen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Essigsäure und Ameisensäure. Der Ausflockungspunkt entspricht demjenigen des natürlichen Melanins. Im Blutserum ist es noch viel leichter löslich wie das natürliche Pigment, vielleicht darum, weil es frei von störenden Verunreinigungen ist. Durch Oxydation mit H_2O_2 entsteht ein gelber Körper mit den Eigenschaften eines Melanins.

Eine weitere Übereinstimmung beider Pigmente möchte ich der Vollständigkeit halber erwähnen, d. i. das Entstehen von Pyrroldämpfen beim Erhitzen auf dem Tiegeldeckel (Rotfärbung eines in Salzsäure getauchten Fichtenholzspanes). Dieser letztere Umstand beweist, daß der Nachweis von Pyrrolkörpern noch keineswegs einen verbindlichen Schluß auf die Pigmentmuttersubstanz zuläßt, da ja in unserem Falle das Dopa mit dem Pyrrolring nichts zu tun hat und dieser somit erst beim Vorgang der Oxydation und Kondensation sich bildet.

Ich bin etwas ausführlicher auf die Eigenschaften der von mir verwendeten Melanine eingegangen, weil ihre Kenntnis für die Auffassung der natürlichen Vorgänge nicht belanglos ist. Durch den Hinweis auf den weitgehenden Parallelismus zwischen Dopamelanin und dem natürlichen möchte ich die Berechtigung ihrer vergleichsweisen Anwendung betonen, ohne aber eine Meinung bezüglich ihrer wirklichen Verwandtschaft auszusprechen. Die neuesten Arbeiten von Salkowsky und seinen Schülern zeigen, daß es chemisch unmöglich ist, selbst anscheinend ganz verschiedene Melanine wie Tumormelanin und Abnützungspigment auseinanderzuhalten (Brahn und Schmidtmann), so daß wir die bisher bekannte Charakteristik eines Melanins nur als den Ausdruck einer wenig spezifischen Gruppeneigenschaft ansprechen und uns vor Identifikationen hüten müssen.

Bei den Versuchen mit Melanin habe ich ausschließlich die Technik der intradermalen Injektion angewendet, und das weitere Schicksal des einverleibten Melanins durch Monate und Jahre verfolgt.

1. Versuch: Pat. A. P. In Behandlung wegen Tuberculosis cutis. Am 11. III. 1919 Intradermale Injektion in die linke stark pigmentierte Gesäßhälfte.

1. Suspension von 1. Pferdehaarmelanin in physiologischer Kochsalzlösung,
2. Hippomelanin ,, ,, ,,
3. Dopamelanin ,, ,, ,,
4. Tusche ,, ,, ,,
5. Zinnober ,, ,, ,,

Pferdehaar und Dopamelanin sind dabei teilweise in Lösung gegangen.

20. III. Sämtliche Injektionsstellen sind als bläuliche Flecke erkennbar. An den Injektionsstellen 1 und 2 besteht merkliche Infiltration. 28. V. sämtliche In-



jektionsstellen erscheinen immer noch als blaue Flecke. Excision sämtlicher Stellen, d. i. $2^1/_2$ Monate nach der Injektion.

1. Pferdehaarmelanin: In der Mitte der Schnitte liegt ein ausgedehnter melanotischer Herd. Derselbe reicht unmittelbar von der Basis der Epidermis bis hinab an die Grenzen zwischen Cutis und Subcutis. Das Pigment liegt z. T. in kleineren und größeren Schollen frei in den Gewebsspalten, zum größten Teil aber ist es in Zellen eingeschlossen. Die Zellen entsprechen morphologisch den normalen Elementen des Bindegewebes. Sie sind im Papillarkörper unregelmäßig polymorph, in den tiefen Partien der Cutis mehr spindelförmig, an den Orten mit reichlichem Pigmentgehalt klumpig. Stellenweise sind sämtliche Zellen pigmenthaltig mit Ausnahme der epithelialen Elemente und der Endothelien. Die reichlichsten Pigmentanhäufungen finden sich in der Umgebung der Capillaren und in den adventitiellen Scheiden fast sämtlicher Gefäße. Reichliches Pigment findet sich auch in den bindegeweblichen Hüllen von Haarbälgen und Schweißdrüsen.

Das Pigment tritt in Form scharf umschriebener kleiner Körnchen und stäbchenförmiger Gebilde auf und gleicht in gewissem Grade den Pigmentelementen, wie man sie in den Haaren der Menschen und Tiere häufig antrifft. (Das Pigment wurde selbst aus Haaren gewonnen.) Die Pigmentkörnchen sind ungefähr so braun wie das Epidermispigment, etwas brauner als das Pigment in den Chromatophoren der Cutis, welche in den Schnitten in reichlicher Menge vorhanden sind. Die Pigmentkörnchen liegen regellos im Protoplasma der Zellen bis in die äußersten Fortsätze hinein. Die Kerne enthalten kein Pigment.

Überall finden sich im Gewebe größere Pigmentschollen zerstreut, die eigenartig scharf polygonale Konturen besitzen und nichts anderes darstellen als liegengebliebene, unveränderte und ungelöste Pigmentteile so, wie sie sich in der Kochsalzsuspension darstellen. Man vermißt vollständig irgendwelche Zeichen einer geweblichen Reaktion in der Umgebung solcher Fremdkörper, trotz ihrer z. T. beträchtlichen Größe. Im Papillarkörper findet sich eine sehr große Zahl nativer Chromatophoren, deren kugelig-scholliges, gelblichbraunes Pigment sich von den stäbchenförmigen Elementen deutlich unterscheidet. Wir begegnen an den Stellen, an welchen das künstliche Pigment den Papillarkörper erreicht, genau denselben Bildern, wie wir sie in den Tuscheschnitten angetroffen haben, d. h. wir sehen eine große Zahl von Chromatophoren, welche neben ihrem nativen Pigment eine mehr oder weniger große Menge künstlichen, an seiner Stäbchenform erkennbaren Pigmentes aufgenommen haben.

Die Epidermis ist kräftig pigmentiert, aber völlig frei von stäbchenförmigem Pigment. Das Gewebe zeigt noch Spuren einer abgelaufenen Entzündung.

2. Hippomelanin. Das Bild hat mit dem Vorhergehenden einige Ähnlichkeit, nur ist die Zahl der frei im Gewebe liegenden, großen polygonalen, wie Fremdkörper anmutenden Pigmentschollen bedeutend größer. Daneben findet sich aber auch reichliches Pigment in fast sämtlichen zelligen Elementen des Bindegewebes in Form kleinster brauner Körnchen, die vielfach zu großen Schollen agglomeriert sind, so daß der Eindruck einer grobkörmigen Pigmentierung entsteht. Die Verhältnisse sind im übrigen vollständig dieselben, wie sie oben beschrieben wurden, und lassen auch im Papillarkörper das gleichzeitige Auftreten beider Pigmentarten in den Chromatophoren erkennen. Die Unterscheidung der Pigmente ist bereits etwas schwieriger. Entzündliche Veränderungen fehlen. Die kräftig pigmentierte Epidermis zeigt keinerlei Einlagerung fremden Pigmentes, bzw. keine Verstärkung ihres Pigmentgehaltes an Stellen, wo das künstliche Melanin die Oberfläche erreicht.

3. Dopamelanin: Die Pigmentierung der Schnitte ist maximal stark. Man glaubt bei schwacher Vergrößerung ein malignes Melanom vor sich zu haben.



Das Melanin ist durchwegs intracellulär gelagert, es fehlen vollständig die oben beschriebenen großen polygonalen, frei im Gewebe liegenden Pigmentschollen. Die Zellen sind dabei so vollgepfropft mit Pigment, daß man von ihnen nur die Konturen sieht. Ihre Dimensionen haben um das Mehrfache zugenommen. Vielerorts enthalten sämtliche Zellen Pigment mit Ausnahme der Gefäßendothelien, die überall frei sind. Am reichlichsten ist der Pigmentgehalt in der Papillarschicht; einzelne Papillarkörper sind vollständig damit vollgepfropft. Hierbei fällt folgends auf:

I. Eine schmale Zone zwischen Epithel und Pigmenteinlagerung, in welcher die Bindegewebszellen viel spärlicher Pigment führen. Die Zone ist durch den ganzen Schnitt angedeutet und wird auch von den nativen Chromatophoren respektiert, worüber die Randpartien der Schnitte, in welchen kein Dopamelanin liegt, Aufschluß erteilen. Nur an 2 Stellen reicht die Masse des Pigmentes unmittelbar an die Epidermis heran.

II. Die vollständige Pigmentfreiheit der Epidermis und des epithelialen Anteils der Haarbälge sowie auch der Schweißdrüsen. In ihnen findet sich bloß das staubförmige, native Pigment, und zwar ist dieses gerade über den stärksten cutanen Pigmentinfiltraten deutlich vermindert im Vergleich zu den normalen Randpartien. An 2 Stellen finden sich im Epithel vereinzelte, mit Pigment beladene Wanderzellen, vermutlich Leukocyten (2 im Stratum Malpighi und eine in der darüber liegenden Hornschicht).

Trotz des reichlichen Pigmentgehaltes sind keinerlei Zeichen von entzündlicher Reaktion zu finden. Das Pigment tritt auf in Form kleinerer und größerer brauner Körnchen von durchwegs etwas unregelmäßiger Gestalt, vielfach findet man auch größere globoide Schollen. Die Farbe der Pigmentkörner ist braun, entschieden brauner als diejenige des nativen Chromatophoren-Pigmentes. Dieser Unterschied ermöglicht es allein, eine allerdings unsichere Unterscheidung zu treffen zwischen nativem und künstlichem Melanin, welches wiederum in denselben Zellen im bunten Gemisch vereinigt ist. Im Zentrum der Schnitte ist es überhaupt nicht möglich, die natürlichen Chromatophoren als solche zu erkennen.

4. Tusche und 5. Zinnober. Die Bilder entsprechen vollständig den in einem früheren Kapitel beschriebenen, so daß eine Wiederholung unterbleiben kann. Lage und Verteilung der Tusche- und Zinnoberteilchen ist vollkommen dieselbe, wie diejenige der Melaninkörner. In den Chromatophoren kann man ein Nebeneinander von nativem Pigment und Tusch- bzw. Zinnoberkörnern sehr schön beobachten.

Silberreaktion: Im Epidermispigment positiv, im Pigment der nativen Chromatophoren teilweise positiv, d. h. es finden sich neben tuscheschwarzen Körnchen solche, welche bloß leicht dunkel erscheinen. Hippomelanin reagiert nur schwach und ganz ungleich, wirklich schwarze Körper sind nur ganz vereinzelt zu finden, stärker reagiert das Pferdehaarmelanin und am stärksten Dopamelanin, deren Körper fast alle tiefschwarz gefärbt erscheinen.

17. XI. 1919. Excision einer 2. Serie von 5 Pigmentinjektionen, $6^1/_2$ Monate nach der Injektion. Sämtliche Stellen waren noch als deutliche bläuliche Flecke zu erkennen. In den Bildern hat sich nichts Wesentliches verändert, so daß ich mich auf einige ganz kurze summarische Bemerkungen beschränken kann. Beim Hippomelanin und beim Pferdehaarmelanin sind diie Verhältnisse vollkommen identisch. Eine Veränderung des Pigmentes scheint nicht stattgefunden zu haben. Beim Dopamelanin ist der granuläre Zustand der Melaninkörner noch viel regelmäßiger geworden, so daß jetzt, abgesehen von dem immer etwas bräunlichen Farbenton, eine Unterscheidung zwischen künstlichem und nativem Chromatophorenpigment nicht mehr möglich ist.



Die Pigmentgranula sind ziemlich grob, unregelmäßig rundlich, seltener kleinkörnig. Die Körner sind dann häufig zu kleinen Grüppchen vereinigt, so daß wieder der Eindruck einer groben Körnelung entsteht. An einzelnen Stellen findet man auch in der Substanz der kollagenen Balken vereinzelte Pigmentkörner. Besonders an den Rändern der Pigmentinfiltrate macht sich die Neigung des Pigmentes geltend, vorwiegend in den Zellen der adventitiellen Scheiden der Gefäße sich abzulagern. Epidermis und epitheliale Gebilde der Cutis sowie auch Endothelien sind frei von Pigment.

Die Silberreaktion ist positiv beim Dopamelanin und beim nativen Pigment, schwächer positiv beim Hippomelanin und beim Pferdehaarmelanin. In ersteren Fällen sind fast alle Granula tief kohlenschwarz verfärbt, im letzteren zeigen sie zumeist nur einen schmutzig-braunschwarzen Farbenton.

22. III. 1921. Excision zweier alter Injektionsstellen vom 6. IV. 1919 also annähernd 2 Jahre alt. Die eine enthält Dopamelanin, welches in wässeriger. leicht alkalischer Lösung eingespritzt worden war, die andere eine Aufschwemmung von Melanin aus einem Nävomelanom der Conjunctiva in physiologischer Kochsalzlösung. Beide Stellen waren als schwache bläuliche Flecke eben erkennbar.

1. Dopamelanin: Im Schnitt erscheint eine vollständig normale Haut. Man erkennt aber bei genauerem Zusehen, daß in der Cutis zerstreut noch zahlreiche Pigmentzellen liegen, zumeist vereinzelt oder in kleinen Gruppen, nirgends mehr gehäuft. In der Regel liegen sie in der Nähe der Gefäße, viel seltener mitten im Gewebe drin. Die Zellen enthalten ein gelblichbraunes, globoides Pigment in mittlerer Menge, so daß stets der Kern deutlich erkannt werden kann. Die einzelnen Granula sind ganz außerordentlich regelmäßig, typisch pseudoglobär; häufig erscheinen sie etwas blasser als in den früheren Präparaten, und dann bemerkt man eine deutliche Lichtbrechbarkeit, indem die Granula beim Senken des Tubus etwas dunkler, beim Heben leuchtend hell erscheinen. Die pigmentierten Zellen unterscheiden sich jetzt in gar nichts von den nativen Chromatophoren, welche, wie man mit Sicherheit an den von Dopapigment freien Rändern des Präparates erkennen kann, in spärlicher Menge im Papillarkörper liegen. Die Hauptmassen des künstlichen Pigmentes finden sich in den oberen Partien des Stratum reticulare und im Stratum papillare. Die Epidermis zeigt nichts Besonderes. Die Silberreaktion ist sowohl beim nativen wie beim Dopamelanin positiv. Auffallend ist die Erscheinung, daß unter den Granula der nativen Chromatophoren eine große Anzahl die Reaktion nicht gibt.

2. Augentumormelanin: Die Verhältnisse sind ähnlich wie beim Dopamelanin. Das Pigment ist noch spärlicher vorhanden als dort, in Form kleiner, ziemlich distinkter Körnchen.

Silberreaktion: Im epithelialen Melanin positiv, im Chromatophorenmelanin teilweise positiv, im Tumormelanin schwach und nur auf einzelne Körnchen beschränkt.

Zusammenfassung der Beobachtungen.

Bei Injektion von künstlich dargestelltem (Dopamelanin) oder auf chemische Weise isoliertem, natürlichem Melanin (Pferdehaarmelanin, Hippomelanin und Nävomelanin) erfolgt eine Aufnahme des einverleibten Melanins in Elemente der Cutis und eine Speicherung, welche einen Zeitraum von 2 Jahren überdauert. Dabei wird das Melanin zu einem Teil in den Gewebslücken eingelagert, zum größten Teil aber von den Gewebszellen aufgenommen. In älteren Präparaten findet sich



überhaupt nur intracelluläres Pigment. An der Pigmentphagocytose beteiligen sich sämtliche Elemente des Bindegewebes mit Ausnahme der Gefäßendothelien. Die mit nativem Pigment erfüllten Chromatophoren nehmen das fremde Pigment ebenso leicht auf wie die übrigen Zellen des Bindegewebes. Das Pigment findet sich in Form 1. amorpher, unregelmäßiger Splitter und Körner (Hippomelanin), 2. winziger Stäbchen (Pferdehaarmelanin) und 3. als rundliche, globoide Schollen, ähnlich dem natürlichen Pigment der cutanen Pigmentzellen (Dopamelanin).

Das Dopamelanin in 2 Jahre alten Präparaten ist morphologisch vollständig mit dem Chromatophorenmelanin identisch. Eine Unterscheidung zwischen beiden ist jetzt überhaupt nicht mehr möglich. Wir können im wahren Sinne des Wortes von künstlichen Chromatophoren sprechen.

Die Epidermis sowie auch die epithelialen Gebilde der Cutis sind stets frei von fremdem Pigment angetroffen worden, auch an solchen Stellen, wo die cutanen Papillen in intensivster Weise Pigment führten. Nur ein einziges Mal wurden pigmentierte Wanderzellen, vermutlich Leukocyten angetroffen, und zwar sowohl in der Stachelschicht als auch in der Hornschicht. Eine Beeinflussung der natürlichen Pigmentierung der Epidermiszellen war nirgends festzustellen. In einem Präparate wurde sogar eine Verminderung beobachtet.

Während das reine Dopamelanin reaktionslos vertragen wurde, zeigten sich bei der Injektion der übrigen Melanine in einzelnen Fällen Entzündungserscheinungen, welche zu einem chronischen Vernarbungsprozeß führten. Es erscheint wahrscheinlich, daß Verunreinigungen (Eiweißabbauprodukte) und nicht das Pigment die Veranlassung dazu gegeben haben.

Die Silberreaktion war zu jeder Zeit an allen Pigmenten, sowohl den künstlichen wie den natürlichen, positiv. Am stärksten reagierten die Präparate mit Dopamelanin, und zwar auch nach 2 Jahren, während Hippomelanin und Pferdehaarmelanin einen geringeren Reaktionsgrad aufwiesen, der allerdings in bezug auf die einzelnen Granula in den Präparaten außerordentlich verschieden war.

2. Versuch. Frau A. E. in Behandlung wegen Lupus vulgaris. Auf der Haut besteht eine alte, vor über 10 Jahren aufgetretene Vitiligo. Intradermale Injektion in das Zentrum vitiliginöser Flächen von

1. klarer, tiefblauschwarzer Lösung von Dopamelanin in schwach alkalischem Wasser,

2. Aufschwemmung von Melanin aus einem Conjunctivalmelanom in physiologischer Kochsalzlösung.

27. III. 1919. I Excision nach 6 Monaten. Klinisch bildet die Injektionsstelle des Dopamelanins eine kaum sichtbare bläuliche Verfärbung, während das Tumormelanin als tief blauschwarzer Fleck erscheint.



1. Dopamelanin: In den mittleren Partien der Cutis liegt spärliches Pigment, sowohl im Stratum reticulare als auch in geringerem Grade im Stratum papillare. Durch Silbernitrat läßt es sich schwärzen und tritt dann viel deutlicher hervor. Das Pigment liegt ausschließlich in den normalen Zellen des Bindegewebes, nirgends ist es frei anzutreffen. Es handelt sich zumeist um spindelige, oft langgestreckte oder auch mehr rundliche Elemente, welche häufig in der Nähe der Gefäße liegen. Die Pigmentzellen des Papillarkörpers fallen auf durch ihren viel polymorpheren Charakter. Man findet hier neben spindelförmigen Zellen häufig auch ganz unregelmäßig gestaltete, nicht selten, verzweigte, sternförmige, aber auch eigentümlich dreieckige Gebilde, ganz ähnlich wie man das bei kräftigen Hautpigmentierungen zu sehen gewohnt ist. Man hat den Eindruck, echte Chromatophoren vor sich zu sehen. Aber nicht nur die Form der Zellen, auch das Aussehen der Pigmentgranula entspricht vollkommen den natürlichen Verhältnissen. Es handelt sich um kleinere und größere, globoide Schollen, welche mehr oder weniger regelmäßig das Protoplasma der Zellen erfüllen, ähnlich z. B. der Granulierung der eosinophilen Leukocyten. Die Farbe ist braungelb, vielleicht etwas dunkler und bräunlicher als diejenige des natürlichen Pigmentes, allein auch bei diesen bestehen, wie man sich bei der Durchmusterung zahlreicher Schnitte aus verschiedenen Hautstellen überzeugen kann, ziemlich weitgehende Unterschiede, sowohl bezüglich der Intensität der Färbung als auch des Charakters der Farbe. In der Cutis keine Spur von Entzündungserscheinungen. Die Epidermis ist vollständig frei von Pigment, auch in den versilberten Schnitten findet sich kein einziges schwarzes Korn.

2. Tumormelanin: In der Cutis liegt ein mächtiges Pigmentinfiltrat. Das Pigment liegt nirgends frei, sondern ausschließlich in Zellen eingeschlossen. Meist handelt es sich um langgestreckte, spindelige Elemente; häufig sind die Zellen angeschwollen durch einen übergroßen Gehalt scholliger Pigmentmassen und erscheinen dann mehr klumpig. In der ganzen Cutis zerstreut finden sich kleinere und größere Granulationsknötchen mit reichlichen Riesenzellen, die teilweise Pigment enthalten, teilweise pigmentfrei sind. Nicht selten sieht man Zellen, die ganz nach dem Langhansschen Typus gebaut sind. Das Pigment ist braungelb, in dichteren Massen dunkelbraunschwarz. Es besteht aus zumeist kleinen, mehr oder weniger distinkten Granula, welche häufig wieder in Grüppchen liegen. Im Gegensatz zum Dopamelanin sind die Körnchen kleiner und unregelmäßiger geformt. Im übrigen bestehen keine prinzipiellen Unterschiede. Epidermis und Haarbälge frei von Pigment.

Silberreaktion kräftig positiv beim größten Teil der Granula.

II. Excision nach 13 Monaten.

1. Dopamelanin (bläulicher Fleck). Die Verhältnisse sind dieselben geblieben wie im Präparat vom 6. Monat. Der Pigmentreichtum ist ein relativ sehr spärlicher. Das Pigment liegt ungefähr an demselben Orte und in denselben Zellen, und der Eindruck, daß eine natürliche Pigmentierung vorliege, ist wiederum überzeugend. Auch bei größter Skepsis lassen sich morphologisch keine Unterschiede gegenüber normalen Chromatophoren feststellen. Höchstens kann man auf den etwas bräunlicheren Farbenton hindeuten. Epidermis frei von Pigment.

Silberreaktion kräftig positiv in allen Granula.

Epidermis frei von Pigment.

2. Tumormelanin (bräunlicher Fleck). Im Gegensatz zu den früheren Verhältnissen sind die entzündlichen Veränderungen bis auf kleine narbige Reste verschwunden. Das Pigment liegt jetzt reaktionslos in den Zellen des Bindegewebes, immer noch in Form unregelmäßiger, kleinerer und größerer Körner. Die



Ähnlichkeit mit dem Dopapigment und damit auch mit dem nativen Pigment der Chromatophoren ist eine größere. Die Pigmentzellen werden häufig begleitet von Mastzellen, besonders in der Umgebung kleinerer Gefäße. Die Mastzellen enthalten selbst nie Pigment. Die Epidermis und Haarbälge frei von Pigment.

Silberreaktion: Positiv in allen Körnern. Auffallenderweise erscheinen die Körner vielfach durch die Silberschwärzung schwarz konturiert, was nicht durch eine stärkere Lichtbrechung zu erklären ist, da eine solche nicht besteht. Es scheint sich demnach um eine Oberflächenreaktion zu handeln, welche nicht das ganze Pigmentkorn betrifft.



Abb. 2. Vitiligohaut mit künstlichen Chromatophoren (nach Injektion von Dopamelanin).

Zusammenfassung.

Bei einem Fall von Vitiligo, in welchem schon seit Jahren die Haut frei von Pigment gewesen ist, wird künstlich injiziertes Pigment (Dopamelanin und Nävomelanin) von Bindegewebszellen phagocytiert und durch 13 Monate gespeichert. Morphologisch stellt sich das Dopamelanin dar in einer Form, welche derjenigen des natürlichen Chromatophorenmelanins vollständig entspricht. Das Tumormelanin erscheint etwas feinkörniger, im übrigen bestehen aber keine prinzipiellen Unterschiede. Die durch die Pigmentinjektion erzeugten Pigmentzellen gleichen vollständig den natürlichen Chromatophoren, und zwar besonders auch im Papillarkörper, wo dieselben die

für Chromatophoren charakteristische polymorphe Gestalt besitzen. Epidermis und epitheliale Gebilde der Cutis sowie auch Endothelien verhalten sich dem Pigment gegenüber refraktär und enthielten nie ein einziges Pigmentkorn.

Bei den ersten beiden Versuchen wurde das Pigment fast ausschließlich in ungelöstem Zustande injiziert. Sowohl beim Pferdehaar als auch beim Hippomelanin fanden sich selbst Monate nachher Pigmentkörner, welche durch ihre ganz unregelmäßige splitterförmige Gestalt zweifellos unveränderte Teilchen der Suspension darstellen. Beim Dopamelanin wurden solche Körner nie gefunden, wenn schon die Suspensionsteilchen bei der Injektion denjenigen der übrigen Melanine vollständig entsprochen hatten.

Die erhobenen Befunde lassen die Frage unentschieden, ob das Pigment im Gewebe vor seiner Resorption eine Auflösung erfahren hat, oder ob dasselbe in ungelöstem Zustande durch die Zellen phagocytiert wurde, etwa in der Weise, daß die gröberen Partikel der Suspension zunächst in kleine Teilchen zerfallen wären, welche dann erst in diesem Zustande von den Zellen aufgenommen wurden. Die mehr oder weniger gute Löslichkeit der Pigmente nicht nur in alkalischen Lösungsmitteln, als welches auch der Gewebssaft aufgefaßt werden muß, sondern auch im Blutserum läßt es wahrscheinlich erscheinen, daß die erste Möglichkeit in unseren Fällen zutrifft. Ich habe eine Entscheidung dieser Frage in den folgenden Versuchen angestrebt, welche mit gelösten Melanin ausgeführt wurden. Ich gebe zunächst die Beobachtungen an Meerschweinchen wieder, weil diese Versuchsserie auf ganz systematische Weise durchgeführt werden konnte, und lasse nachher einige Beobachtungen am Menschen folgen.

Die ersten Phasen der Pigmentresorption beim Meerschweinchen.

Bei zwei weißhaarigen albinotischen Tieren wurden eine größere Zahl von Intradermalquaddeln mit tiefschwarzbrauner, schwach alkalischer (0,1 proz. NaOH) Lösung von Dopamelanin angelegt. Die Injektion erzeugte blauschwarze Infiltrate. Im weiteren Verlauf bildete sich an den meisten Injektionsstellen ein oberflächlicher, nekrotischer Schorf, welcher abgestoßen wurde unter Hinterlassung eines blauschwarzen Fleckens, welcher monatelang bestehen blieb.

1. Excision nach 24 Stunden, blauschwarzer Fleck.

Die ungefärbten Schnitte zeigen eine über weite Strecken sich hinziehende vollständig diffuse, braune Imprägnation sämtlicher Gewebselemente, ohne die geringsten Spuren von corpusculärem Pigment. In der Mitte ist die Oberfläche des Gewebes nekrotisch und durch den Farbstoff tief schwarzbraun gefärbt. An den übrigen Stellen fällt eine besonders starke Färbung der Zell-



kerne auf, sowohl derjenigen der cutanen wie auch der epithelialen Zellen. Man glaubt eine Kernfärbung vor sich zu haben. Die Färbung betrifft auch das Epithel der Haarfollikel und auch die Epidermis. Bei starker Vergrößerung erkennt man zunächst wieder die diffuse Färbung aller Gewebe, daneben sieht man aber doch in einzelnen Zellen bereits Andeutung eines granulären Zustandes des Pigmentes. Es handelt sich dabei sowohl um gewöhnliche Bindegewebszellen als auch um solche, deren Charakter sich nicht definieren läßt (Leukocyten?). In der Peripherie der Pigmentherde nimmt die Intensität der Bräunung allmählich ab, und zwar in auffallender Weise zunächst in den epithelialen Gebilden. Am Rande findet man vollständig farblose Follikel inmitten noch bräunlich gefärbten Bindegewebes.

In mit Hämalaun gefärbten Präparaten nehmen die am stärksten imprägnierten Gewebspartien die Farbe nicht an. Auch die Kerne der Epithelzellen sind rein braun oder in einer eigentümlichen Mischfarbe zwischen braun und blau dargestellt. An der Oberfläche der am stärksten pigmentierten Stellen besteht eine vollständige Auflösung der normalen Gewebsstruktur und Übergang in Nekrose. Letztere wird durch mächtige, tiefbraunschwarze, strukturlose Schollen dargestellt.

Silberreaktion:

a) 2 Stunden neutrale 2 proz. Lösung von Silbernitrat: vollständig negativ.

b) 24 Stunden ammoniakalische Lösung von Silbernitrat: diffuse Dunkelung sämtlicher mit Farbstoff durchsetzter Gewebselemente bis zu einem tiefbraungelben Farbenton. Die Kerne treten noch deutlicher hervor. Am dunkelsten sind sie in der Basalschicht der Epidermis nahe dem nekrotischen Zentrum und in den in der Nähe der Mitte gelegenen Follikeln. Bei starker Vergrößerung erkennt man einen feinkörnigen schwarzen Niederschlag in den Kernen.

2. Excision nach 5 Tagen: braunschwarzer Fleck mit kleiner, festhaftender Kruste im Zentrum.

In den ungefärbten Schnitten besteht noch dieselbe gleichförmig diffuse Pigmentierung sämtlicher Gewebselemente, welche im Zentrum am stärksten ist und nach den Rändern hin allmählich abnimmt. Im ganzen ist die Pigmentierung erheblich blasser als am ersten Tage. In auffallender Weise sind die epithelialen Gebilde in den Randgebieten vollständig farblos, und nur unmittelbar in der Nachbarschaft des ulcerösen Zentrums zeigt sich noch eine geringe Bräunung sowohl der Epidermis wie der Haarbälge. Im Gegensatz zu den Schnitten vom ersten Tag sind die Zellkerne nicht mehr gefärbt.

Bei starker Vergrößerung sieht man, daß in einer im Gegensatz zum ersten Tag außerordentlich viel größeren Zahl von Zellen der Farbstoff in kleineren und größeren Schollen und Körnern ausgeschieden ist. Es handelt sich ausschließlich um gewöhnliche Bindegewebszellen der Cutis, d. h. um langgestreckte, spindelförmige oder auch unregelmäßig klumpige Zellen, je nach dem Sitz, ob im Papillarkörper oder in den tieferen Partien der Cutis. Eine ähnliche Ausscheidung wie in den Bindegewebszellen beobachtet man auch in den nekrotischen Partien des Schnittes, indem hier größere, schlecht zu differenzierende Gewebszellen erfüllt sind von einer großen Zahl kleinerer und größerer klumpiger, tropfiger, scholliger Pigmentelemente.

In den gefärbten Schnitten erkennt man folgendes:

Das diffus mit Melanin durchsetzte Gewebe zeigt eine auffallend geringe entzündliche Reaktion, in weiten Strecken fehlt sie sogar vollständig. An Orten stärkerer Melaninimprägnation sieht man eine Vermehrung der fixen Gewebselemente sowie eine von den Gefäßen ausgehende zellige Infiltration. Von besonderem Interesse sind die Verhältnisse an der Oberfläche. Im Zentrum der

Schnitte ist die Epidermis vollständig abgestoßen und in einen von Melanin stark gefärbten Schorf verwandelt. Nach den Seiten hin ist die Epidermis durch einen lückenförmigen Spalt blasig abgehoben. Der Spalt ist gefüllt mit zahlreichen Leukocyten und nekrotischen Gewebszellen, welche sämtlich mit mehr oder weniger reichlichem Pigment beladen sind, und zwar sieht man sowohl Zellen, die diffus braun tief gefärbt sind, als auch solche, deren Leib mit braunen Pigmentschollen erfüllt ist. Die abgehobene Epidermis zeigt in ihren Zellen Zeichen beginnender Degeneration. In zahlreichen Epithelzellen findet sich gelblichbrauner Farbstoff in Form großer tropfiger Gebilde. Der Farbstoff liegt im Protoplasma häufig neben Vakuolen. Zuweilen trifft man Hohlräume im Epithel an, welche große, tropfige, tief gefärbte Schollen enthalten. Zwischen den Epithelzellen finden sich nicht selten Leukocyten mit und ohne Pigment. Über der parakeratotischen Hornschicht liegt eine kompakte aus Leukocyten, Pigment und nekrotischen Gewebsmassen bestehende Kruste. Das gesunde Epithel in der Umgebung der Blase ist vollständig frei von Pigment, obschon im Papillarkörper noch eine intensive Pigmentierung besteht. In den erweiterten Gefäßen des Papillarkörpers liegen zahlreiche, z. T. Pigment führende Leukocyten.

Silberreaktion: 2 Stunden neutral: Bei schwacher Vergrößerung leichte Dunkelung, bei starker Vergrößerung Andeutung von positiver Reaktion in Zellen, die körniges Pigment enthalten. Ganz vereinzelte Pigmentgranula sind bereits braunschwarz bis tiefschwarz gefärbt.

b) Ammoniakalische Lösung: Die Reaktion ist bedeutend stärker wie im gleichbehandelten Schnitt vom ersten Tag. Das diffus pigmentierte Gewebe ist tiefdunkel-braungelb. Ein großer Teil der Granula ist bereits tiefschwarz, doch finden sich noch zahlreiche solche, welche wenig oder gar nicht reagieren, und zwar in buntem Wechsel mit den schwarzen oft in derselben Zelle.

3. Excision nach 10 Tagen: Braunroter Fleck ohne Infiltration mit verdünnter Epidermis im Zentrum.

In ungefärbten Schnitten besteht immer noch eine diffuse Imbibition des Gewebes mit Farbstoff, doch ist dieselbe noch schwächer als am 5. Tag und ganz außerordentlich viel schwächer als am ersten. Die Hauptmasse des Farbstoffes liegt jetzt in Form kleinerer und größerer tropfiger Körner in sozusagen sämtlichen Bindegewebszellen der Cutis von der Epidermisgrenze an bis nach unten in die Subcutis hinein. Die Epidermis selber ist vollständig frei von Pigment und zieht als ein scharf begrenzter, farbloser Streifen über die bräunliche Cutis hinweg. In der Hornschicht findet sich dagegen noch stellenweise Pigment in Form grober, tropfiger, brauner Körnchen. Die Haarbälge heben sich in der gleichen Weise wie die Epidermis durch ihre Pigmentlosigkeit scharf von der Cutis ab.

In den gefärbten Schnitten erkennt man den Rückgang der entzündlichen Erscheinungen, indem sich trotz ausgedehnter Pigmentinfiltration nicht mehr eine Spur von zelliger Reaktion findet. Die Epidermis ist jetzt durchaus wieder normal, etwas verdünnt. Im Zentrum grenzt sie unmittelbar an die sehr intensiv pigmentierte Cutis an. Man sieht dabei häufig einzelne Papillen strotzend mit cutanen Pigmentzellen erfüllt in die Epidermis hineinragen, so daß bei Schrägschnitten die Lagebeziehungen nicht immer auf den ersten Blick klare sind. Bei sorgfältiger Einstellung kann man aber auch hier konstatieren, daß keine Spur von Pigment in den Epidermiszellen enthalten ist. Auch Wanderzellen fehlen. Dasselbe gilt für die in der Pigmentzone gelegenen Haarbälge.

Silberreaktion:

a) 2 Stunden neutral: Die Intensität der Reaktion hat gegenüber den Schnitten vom 5. Tag ganz wesentlich zugenommen. Man findet jetzt bereits eine größere



Anzahl intensiv schwarzgefärbter Granula, häufig im Gemisch mit anderen Granula, die gar keine oder fast keine Reaktion zeigen. Das diffus gefärbte Gewebe zeigt höchstens eine geringgradige Dunkelung.

b) 24 Stunden ammoniakalische Lösung: Reaktion bedeutend intensiver, fast alle Granula schwarz, nur wenige sind braun gefärbt. Das diffus imbibierte Gewebe ist tiefgelbbraun. Auch bei der Silberreaktion erweisen sich die Epidermis und die epithelialen Gebilde als frei von Pigment.

Excision nach 19 Tagen: Klinisch blauschwarzer, etwas verwaschener Fleck.

In den ungefärbten Schnitten noch immer eine leichte diffuse Durchtränkung fast des ganzen Schnittes. Massenhafte Pigmenteinlagerung in Form kleinerer und größerer Körner und tropfiger Schollen. Man trifft häufig Bilder an, welche an die von Jarisch beschriebenen Verhältnisse in der Conjunctiva des Ochsenauges erinnern. Es sind das große, homogene, vollständig kreisrunde Pigmentkugeln, welche vergesellschaftet liegen mit kleinen, ebenfalls kugeligen Ele-



Abb. 3. Die verschiedenen Phasen bei der Aufnahme gelösten Dopamelanins in Bindegewebszellen. — *a* = diffuse Imbibition von Kern und Protoplasma. *b* = Schollenbildung. *c* = Zerfall der Schollen zu Granula. *d* = regelmäßig granulierte Zellen.

menten. Einzelne Zellen sind im ganzen Bereich ihres Protoplasmas schon gleichmäßig chromatophorenartig granuliert, andere enthalten inmitten der gleichmäßigen Granulierung eine oder einzelne große homogene Kugeln, andere wieder enthalten beide Elemente in buntem Gemisch. Die Epidermis ist vollständig frei von Pigment auch an Stellen, wo sie an intensiv pigmentiertes Bindegewebe angrenzt.

In den gefärbten Schnitten trifft man ähnliche Verhältnisse wie am 10. Tag. Im Zentrum liegt ein kleiner Epitheldefekt mit entzündlich reaktiver Oberfläche. Die benachbarte Epidermis ist verdickt, im übrigen vollständig normal und frei von Pigment. In den am stärksten pigmentierten Teilen fällt auf die große Zahl von oft ganz unförmlich angeschwollenen, zuweilen fast kugeligen Pigment führenden Bindegewebszellen. Frei liegendes körniges Pigment findet sich im ganzen Schnitt nicht, und diese Bemerkung gilt auch für die Schnitte vom 1., 5. und 10. Tag.

Silberreaktion:

a) 2 Stunden neutral: Die Reaktion entspricht an Intensität ungefähr derjenigen vom 10. Tag. Man findet neben schwarz reagierenden Granula noch eine sehr ansehnliche Zahl von solchen, welche die Reaktion nicht geben.

b) 24 Stunden ammoniakalische Lösung: Die Reaktion ist durchwegs stark positiv. Fast alle Granula sind schwarz, stellenweise tuscheschwarz, nur wenige weisen eine schwächere Reaktion auf. Gänzlich reaktionslose trifft man nur relativ selten, und zwar auffallenderweise in den am stärksten pigmentierten Partien an, offenbar als Ausdruck dafür, daß sich an dieser Stelle immer noch aus dem diffus vorhandenen Farbstoff Granulationsniederschläge bilden. Die am



stärksten reagierenden Granula finden sich stets an solchen Stellen, an welchen kein diffuser Farbstoff mehr vorhanden ist. Nicht reagierende Granula werden hier überhaupt nicht mehr angetroffen.

Excision nach 3 Monaten:

Klinisch verwaschener bläulicher Fleck.

Histologisch: Epidermis atrophisch verdünnt. In der Cutis leichte narbige Veränderungen. Nirgends mehr Anzeichen einer diffusen Pigmentdurchtränkung. Pigment findet sich in spärlicher Menge ausschließlich in normalen zelligen Elementen des Bindegewebes, in Form scholliger brauner Körnchen. Die kollagenen Bündel enthalten kein Pigment mehr, und wo es scheinbar vorhanden ist, handelt es sich um fadenförmige Ausläufer der Bindegewebszellen im Querschnitt.

Silberreaktion in neutralen und alkalischen Silbernitrat kräftig positiv. Negativ reagierende Körner finden sich nicht mehr.

Zusammenfassung.

Der Ablauf der Erscheinungen bei Injektion von Dopamelanin in Meerschweinchenhaut ist folgender: Als erste Folge der Injektion treffen wir eine ausgedehnte, völlig diffuse Infiltration sämtlicher Gewebe mit dem Farbstoff, verbunden mit den Zeichen einer mehr oder weniger ausgesprochenen entzündlichen Reaktion, welche im Zentrum zur Entstehung eines nekrotischen Schorfes führt. Als Ursache für die Reaktion muß nicht das Pigment, sondern vielmehr der nicht unbeträchtliche Alkalinitätsgrad des Lösungsmittels angesehen werden, eventuell auch die starke Dehnung der Gewebe bei der Injektion. Die Pigmentimbibition betrifft sowohl Bindegewebe als auch Epithel, sowohl Protoplasma als Kernsubstanz. Die Kerne erscheinen sogar, besonders im Epithel der Haarbälge, stärker gefärbt, so daß eine Art Kernfärbung, ähnlich einer schlecht gelungenen Safraninfärbung, zustande kommt, Auch die Endothelien sind pigmentiert. In diesem Stadium ist die Pigmentierung vollständig diffus. Man findet nur in ganz vereinzelten Zellen Andeutung von Körnerbildung, indem größere Schollen im Protoplasma auftreten, welche durch farblose Lücken voneinander getrennt sind. Schon nach wenigen Tagen machen sich folgende Erscheinungen bemerkbar:

1. Der vollständige Schwund des Pigmentes in sämtlichen epithelialen Zellen mit Einschluß ihrer Kerne und

2. das reichliche Auftreten von körnigem Pigment in einer sehr großen Zahl von Bindegewebszellen. Die Entzündungserscheinungen sind schon am dritten Tage vollständig verschwunden.

Der Vorgang der Körnerbildung läßt sich überall gut verfolgen. Er besteht im Auftreten anfangs größerer, später immer kleinerer, tropfiger Gebilde im Protoplasma, deren Pigmentgehalt gegenüber demjenigen des diffus gefärbten Gewebes deutlich überwiegt. Gleichzeitig verschwindet die



diffuse Färbung des Protoplasmas. Je ältere Stadien man untersucht, desto kleiner ist die Größe der Pigmentschollen, und desto regelmäßiger wird allmählich das Bild der Pigmentierung.

Die diffuse Pigmentierung der kollagenen Fasern nimmt allmählich an Intensität ab, und es scheint, daß in Verbindung damit eine Vermehrung des Pigmentgehaltes in den Bindegewebszellen stattfindet. In 3 Monate alten Präparaten ist die diffuse Pigmentierung vollständig verschwunden, und es findet sich das Pigment ausschließlich in der Granulaform.

Die Beteiligung der Leukocyten an den Pigmentvorgängen scheint eine ganz unbedeutende zu sein. Am ersten Tage finden sich parallel zu den allgemeinen Entzündungserscheinungen auch eine größere Zahl von Leukocyten, welche in gleicher Weise wie das übrige Gewebe diffus mit Farbstoff imprägniert sind, z. T. bereits eine schollige Ausscheidung desselben aufweisen. Größere Leukocytenhaufen finden sich auch in den Gefäßen und Lymphspalten, häufig in Thromben. Im Bereiche der Blasenbildung sieht man auch eine mehr oder weniger reichliche Durchwanderung von pigmentierten und nichtpigmentierten Leukocyten. Allein diese Erscheinungen sind vergänglicher Natur und hängen wohl ausschließlich mit der nicht dem Pigment zur Last fallenden Entzündung zusammen. Schon nach wenigen Tagen werden, trotz des noch reichlich vorhandenen Pigmentes, jegliche Spuren einer Reaktion vermißt, und auch die Leukocyten sind in den Bildern mit Ausnahme vereinzelter liegengebliebener Exemplare verschwunden.

Was die Pigmentierung der Epidermis anbetrifft, so läßt diese zweierlei Deutung zu. Erstens kann es sich tatsächlich um die Aufnahme von gelöstem Pigment durch normale Epithelzellen handeln, oder aber zweitens, es haben die Epithelzellen in gleicher Weise wie das übrige Gewebe durch die alkalische Flüssigkeit eine Schädigung erfahren, und erst in diesem Zustand ist die undurchdringliche Barriere, welche normales Epithel dem Pigment entgegensetzt, durchbrochen worden. Ich möchte diese zweite Möglichkeit für die wahrscheinlichere halten, und zwar im Hinblick darauf, daß die Epitheldurchtränkung stets nur dort zu konstatieren war, wo die eintretende Schorfbildung eine stärkere Schädigung anzeigte.

Beim Menschen konnte ich bei ähnlichen Injektionen Pigment im Epithel auch nur dort nachweisen, wo eine deutliche Schädigung der Epidermiszellen bestand (Gebiet des Einstichkanals).

Interessanterweise wurden schon wenige Tage nach der Einspritzung Epidermis und Haarbälge wieder vollständig frei von Pigment angetroffen. Dasselbe muß demnach entweder von der Zelle rasch abgebaut oder ausgestoßen worden sein. Dies deutet auf eine Eigenschaft der



Epidermiszellen hin, welche vielleicht für den Pigmentstoffwechsel prinzipielle Bedeutung hat und eine Erklärung für den relativ raschen Pigmentabbau in der menschlichen Epidermis gibt.

Eine besondere Besprechung erfordern die Verhältnisse bei der Silberreaktion. Wurde dieselbe in der üblichen Weise mit neutralem Silbernitrat angestellt (2 proz. Lösung, 2—24 Stunden), so zeigte sich, daß am 1. Tage die Reaktion vollständig negativ war, am 4. Tage eine schwache Andeutung sich zeigte und erst am 10. bis 20. Tage ein richtiger, allerdings noch nicht sehr kräftiger, positiver Ausschlag erzielt wurde. Dieser zeigte sich erst nach noch längerer Zeit (nach 3 Monaten). Bei Behandlung mit ammoniakalischer Silbernitratlösung war es im Gegensatz dazu möglich, schon nach dem 4. Tag eine schwach positive Reaktion, am 10. und 20. Tag aber einen maximalen Ausschlag zu erhalten. Wir dürfen hieraus schließen, daß mit zunehmendem Alter der Pigmentierung die Bedingungen für das Zustandekommen der Silberreaktion immer günstiger werden, und daß somit der Ausfall der Silberreaktion ein Licht wirft auf das Alter der Pigmentierung.

Da bei nativen Chromatophoren ähnliche Divergenzen im Reaktionsausfall sehr häufig zu beobachten sind, so ist es nicht ohne Interesse, im Hinblick auf einen evtl. Parallelismus, das Wesen der Silberreaktion genauer zu analysieren. Da ich im Dopamelanin ein reines Melanin in Händen hatte, so war es möglich, dieser Frage experimentell näherzutreten. Es hat sich dabei folgendes gezeigt.

Wenn man eine ammoniakalische Lösung von Dopamelanin (Dopamelanin gelöst in $^{1}/_{20}$ normal NH_4OH) mit einer 2—10 proz. Silbernitratlösung versetzt, so fällt ein bräunlichschwarzer, flockiger Niederschlag aus, der rasch zu Boden sinkt. Der Niederschlag ist löslich in Ammoniak und Natronlauge, unlöslich in 1 proz. Salpetersäure. Zentrifugiert man den Niederschlag ab, wäscht ihn so lange mit 1 proz. HNO_3, bis die Silberreaktion im Waschwasser dauernd negativ wird, so hinterbleibt ein schwarzes Pulver, welches sich in Alkalien (Ammoniak, Natronlauge) leicht löst, in Säuren ausfällt und sich analog verhält wie ein gewöhnliches Melanin. Beim Versetzen der alkalischen Lösung (Natronlauge) mit Kochsalzlösung fällt kein Chlorsilber aus. Verbrennt man auf dem Tiegeldeckel, so hinterbleibt ein metallischer Rückstand von Silber, der in HNO_3 sich löst und hierauf mit Bariumchlorid versetzt einen intensiven Chlorsilberniederschlag gibt.

Wir dürfen hieraus schließen, daß das Melanin mit dem Silbernitrat in komplexe Bindung getreten ist unter Bildung eines schwarzen melaninartigen Körpers. Für das Zustandekommen des Vorganges ist die alkalische Reaktion Bedingung. Wenn man das Silbernitrat vor dem Zusetzen leicht ansäuert oder ungelöstes Melanin in Silbernitrat bringt, so tritt keine Schwärzung ein.

Verfolgt man den Vorgang der Silberreaktion in den Schnitten, so läßt sich folgendes feststellen: Wenn man unfixierte oder fixierte Schnitte mit 2 proz. Silbernitratlösung behandelt, so erscheint schon nach wenigen Minuten eine sichtlich an Intensität zunehmende Dunkelung sämtlicher Melanine (Epidermis und Cutis), welche schon nach einer halben Stunde, spätestens nach einer Stunde einen maximalen Grad erreicht, der in der Folge sich nur unbedeutend verstärkt. Bei Be-



handlung mit angesäuertem Silbernitrat tritt die Reaktion nicht auf. Alkalisiert man mit NH_3, so erscheint die Schwärzung auf einen Schlag an allen Stellen.

Behandelt man Schnitte mit frisch angestellter Silberreaktion mehrere Tage hindurch mit 2 proz. NH_3 oder 1 proz. HNO_3, so tritt keine Veränderung ein. Legt man dagegen die Schnitte vorher 2 Tage lang trocken an die Sonne, so läßt sich sowohl mit NH_3 als auch mit HNO_3 die Reaktion restlos auslaugen. Es hinterbleibt das ursprüngliche Melanin, welches etwas abgeblaßt erscheint. Stellt man die Silberreaktion von neuem an, so fällt sie wiederum schön positiv aus. Der Vorgang läßt sich mehrmals wiederholen. An Stelle der Sonnenbelichtung genügt auch eine längere Lagerung der Präparate in Kanadabalsam, um die Auslaugung zu ermöglichen.

Diese eigentümliche Erscheinung läßt sich folgendermaßene erklären: Durch die Einwirkung des Silbernitrates auf Melanin entsteht zunächst wie in vitro ein schwarzes Silbermelanin, welches unlöslich ist in Silbernitrat. Daß es sich auch durch Ammoniak nicht ausziehen läßt, entspricht dem allgemeinen negativen Verhalten der Melanine gegenüber Lösungsmitteln, sobald sie im Zellinnern als Granula auftreten. Bei der Einwirkung von Sonnenlicht oder nach längerem Verweilen in Kanadabalsam tritt ein für alle organischen Silberverbindungen charakteristische Erscheinung ein, das ist eine Reduktion unter Ausscheidung von metallischem Silber. Dieses läßt sich nun leicht durch Salpetersäure herauslösen und es hinterbleibt das Melanin in seiner früheren Gestalt und Färbung.

Daß das Silber sich auch in Ammoniak löst, ist die Folge seiner hochgradigen Dispersität. Elektrargol ist beispielsweise in Ammoniak löslich.

Wir müssen demnach die Silberreaktion als einen Bindungsvorgang ansehen, der zur Entstehung eines schwarzen Silbermelanins führt. Die bisherige Auffassung als einer Reduktion von Silbernitrat durch das Pigment ist demnach unrichtig. Die Reduktion tritt zwar nach längerer Zeit (nach Tagen) ein, sie ist jedoch durchaus unspezifisch und entspricht einem allgemeinen Verhalten von organischen Silberverbindungen bei Einwirkung bestimmter Faktoren (Licht, Luft usw.). Das Primäre und auch die Schwärzung Bedingende ist die Bindung und nicht die Reduktion des Silbers. Da metallisches Silber in feinster Verteilung auch schwarz ist, so tritt bei seiner Ausscheidung durch die Reduktion keine Änderung im Reaktionsbild ein.

Daß die Pigmentgranula in der ersten Zeit nach der Melanininjektion bei der Silberreaktion nicht reagieren, beruht wohl darauf, daß eine Bindung des Silbers an das Melanin aus irgendeinem Grunde verunmöglicht wird. Dieser ist vielleicht darin zu suchen, daß kurz nach seiner Einverleibung das Pigment eine feste Bindung mit einer wohl basischen Substanz (das Melanin ist eine schwache Säure) der Gewebslymphe oder des Zellplasmas eingeht. Mit zunehmendem Alter der Pigmentierung lockert sich diese Bindung, vielleicht als die Erscheinung eines beginnenden Pigmentabbaues; die Silberreaktion wird positiv. Behandeln wir die Schnitte mit einem Alkali vor, oder lassen wir längere Zeit ammoniakalische Silbernitratlösung einwirken,



so gelingt es uns, mit Ausnahme der ersten Tage negativ reagierendes Pigment in positiv reagierendes umzuwandeln, vermutlich durch Lockerung bzw. Sprengung der festen Bindung. Auch beim Chromatophorenpigment gelingt es, silbernegative Granula durch 24stündige Behandlung mit einer 1proz. ammoniakalischen Lösung in silberpositive umzuwandeln.

Die ersten Phasen der Pigmentresorption beim Menschen.

Patient L. H., intradermale Injektion in die normale, schwach pigmentierte Rückenhaut von

1. Dopamelanin in $^1/_{20}$ normal NaOH gelöst.

2. Dopamelaninaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung, der ein Tropfen verdünnter Salzsäure beigesetzt wurde, so daß keine Spur von Melanin in Lösung sich befand.

Excision nach 4 Stunden und nach 14 Tagen.

1. Excision nach 4 Stunden, 1. Dopamelanin gelöst. Klinisch findet sich an der Injektionsstelle ein etwas infiltrierter, tief blauroter Fleck.

Die Ausdehnung des Fleckes entsprechend ist die Cutis fast in ihrer ganzen Breite von einem hellbraunen bis tiefbraunen Farbstoff völlig diffus durchtränkt. Die Färbung betrifft sämtliche Gewebselemente mit Ausschluß der epithelialen Gebilde und der Zellkerne. Selbst die Endothelien nehmen an der Färbung teil. Wir haben eine Vitalfärbung im wahren Sinne des Wortes vor uns. Vollständig ungefärbt erscheint die gesamte Epidermis, obwohl sie über weite Strecken an den intensiv gefärbten Papillarkörper angrenzt. In Nativschnitten tritt die Begrenzungslinie sehr scharf hervor. Bei der Färbung mit Hämatoxylin nehmen die pigmentierten Teile den Farbstoff nicht an und kontrastieren durch ihren braunen Ton gegenüber dem bläulichen Farbenton der pigmentfreien Umgebung. Im ganzen, von Farbstoff durchtränkten Gewebe bestehen die Zeichen einer diffusen Entzündung. In und um die Gefäße herum liegen polynucleäre Leukocyten, z. T. in reichlicher Menge; die meisten enthalten Farbstoff. Sehr häufig stößt man auf stark pigmentierte Leukocyten- und Erythrocytenthromben in kleineren Gefäßen, vermutlich dadurch entstanden, daß durch den Injektionsdruck die Pigmentlösung direkt in die Gefäße eingespritzt wurde.

Das Pigment ist, wie schon gesagt, diffus im Plasma der Zellen gelöst. Manche Zellen, besonders Leukocyten, zeigen eine sehr kräftige, braune, homogene Pigmentierung. An einzelnen Stellen, besonders an der Peripherie der Pigmentherde und in der Nähe der Gefäße, stößt man auf vereinzelte Zellen, in welchen das Pigment nicht diffus enthalten ist, sondern sich auf einzelne schollenförmige tropfige Teile des Protoplasmas beschränkt, welche dann intensiver gefärbt erscheinen wie die diffus imbibierte Umgebung. Von diesen Bildern findet man stellenweise sogar schon Übergänge zu einer mehr oder weniger regelmäßigen, chromatophorenartigen Körnelung der Zellen, wie wir sie in späteren Stadien anzutreffen pflegen. In der Epidermis findet sich außer dem sehr geringen und unregelmäßigen Gehalt an nativem Pigment keine Spur von Pigmentinfiltration; nur der Einstichkanal macht eine Ausnahme, indem die ihn auskleidende, z. T. nekrotische Zellage mit braunem Farbstoff gleichmäßig imprägniert ist, so daß eine Art braunen Pigmentrohres entsteht. Die angrenzenden, gut gefärbten, vollständig intakten Epithelzellen sind vollständig frei von Pigment.

Dopamelanin ungelöst. Klinisch intensiv blauschwarzer Fleck.

Die Schnitte enthalten tief braune Herde, welche wie Nekrosen aussehen. Dieselben bestehen aus scholligen, dunkelbraunen Pigmentmassen, welche frei



im Gewebe liegen und stellenweise die Gewebselemente völlig auseinandergedrängt haben. Die Pigmentmassen bestehen aus zumeist großen, kantigen Schollen und Klumpen, genau so, wie sie in der Suspension angetroffen wurden. Das Gewebe im Umkreis der Pigmentmassen zeigt dieselbe diffuse Pigmentierung, wie wir sie in den vorigen Schnitten angetroffen haben. Die braune Färbung nimmt in zentrifugaler Richtung nach allen Seiten hin ab. Stellenweise findet man weit in die Umgebung ausgeschwemmte Pigmentschollen, in der Regel wiederum umgeben von diffusen Pigmentationszonen. In der Umgebung der Gefäße erscheinen Leukocyten, welche teilweise diffus mit Pigment gefärbt sind, teilweise ungelöste Melanintrümmer in sich aufgenommen haben. Kleinere Teilchen von Melanin finden sich bereits in einzelnen Bindegewebszellen, nirgend aber sieht man die charakteristische Körnelung. Das Epithel ist frei von Pigment, an einer Stelle enthält es eine Anzahl pigmentierter Leukocyten.

Silberreaktion sowohl im einen wie im anderen Präparate negativ. Bei Verwendung einer ammoniakalischen Silbernitratlösung tritt eine deutliche Dunkelung der pigmentierten Gewebsteile ein, welche einen tief braungelben Farbenton annehmen. Einen sehr auffallenden Kontrast bildet nun die Cutis-Epidermisgrenze, indem das Epithel als farbloser Streifen den braungelben Papillarkörper begrenzt.

2. Excision nach 14 Tagen.

Gelöstes Dopamelanin. Klinisch blauer Fleck.

Im Zentrum der Schnitte findet sich immer noch ein großer Herd, innerhalb welchem eine diffuse, allerdings bedeutend schwächere Färbung sämtlicher Gewebselemente besteht. Im Gegensatz zu dem Zustand kurz nach der Injektion enthalten jetzt die meisten zelligen Elemente das Pigment in körniger, bzw. mehr schollig tropfiger Form. Vielfach sind sämtliche Zellen des Gewebes pigmenthaltig. Die Entzündungserscheinungen sind zurückgegangen, doch besteht noch eine leichte Zellvermehrung. Da und dort stößt man auf größere, herdförmige Komplexe von großen, rundlichen oder polymorphen Epithelzellen, einige davon mehrkernig, welche mit feineren und gröberen Pigmentschollen vollständig angefüllt sind. Man sieht zwischen diffuser Färbung und charakteristischer Körnelung alle Übergangsbilder. Dabei tritt folgendes auf: Man sieht neben diffus gefärbten Zellen andere, in welchen die Färbung sich auf vereinzelte schollenartige Teile des Protoplasmas beschränkt, zwischen denen farblose Lücken liegen. In anderen Zellen sind diese Schollen bereits kleiner, aber zahlreicher. In wieder anderen liegen ein oder mehrere größere Schollen neben einer Anzahl kleinerer. Dabei wird die Färbung immer intensiver, so daß die kleineren Granula dunkler erscheinen als die Schollen und diese wiederum dunkler als der Farbton der diffus pigmentierten Gewebsteile. Auch in den Gefäßen finden sich noch vereinzelte, zumeist stark vergrößerte, rundliche, mit Pigment vollgepfropfte Zellen, anscheinend Leukocyten. Die Endothelien sind z. T. noch pigmenthaltig, und zwar findet man sowohl solche, deren Protoplasma diffus gefärbt ist, als auch andere, welche körniges Pigment führen. Man trifft aber schon mitten im noch diffus gefärbten Gewebe bereits Endothelien an, welche keine Spur von Pigment mehr enthalten. Der Pigmentgehalt des Gewebes reicht bis hinab in die Subcutis, deren Fettzellen stellenweise ebenfalls Pigment führen.

Das Epithel ist vollkommen frei von Pigment mit Ausnahme ganz vereinzelter basaler Zellen, in welchen eine geringe Menge nativen Pigmentes zumeist in Polstellung liegt. Auch die Hornschicht enthält kein Pigment.

Ungelöstes Melanin. Klinisch blauer Fleck.

Das histologische Bild entspricht jetzt vollständig demjenigen mit gelöstem Melanin. Von den injizierten ungelösten Pigmentschollen sind nur noch an ver-



einzelten Stellen kleine Trümmer anzutreffen, während Hand in Hand damit eine viel stärkere diffuse Durchtränkung des Gewebes mit Farbstoff stattgefunden hat. Die Verhältnisse sind im übrigen vollständig dieselben, wie die soeben geschilderten, d. h. man findet neben diffus gefärbtem Gewebe bereits eine reichliche Bildung körnigen, bzw. scholligen Pigmentes in den zelligen Elementen.

Silberreaktion. Die mit neutralem Silbernitrat angestellte Reaktion ergibt selbst nach mehrstündiger Einwirkung einen mehr oder weniger negativen Befund. Erst nach 24 Stunden tritt eine deutliche Dunkelung der Pigmentelemente ein, während das vorhandene native Epidermispigment schon nach spätestens 30 Minuten eine tiefschwarze Farbe aufweist. Behandelt man die Schnitte mehrere Tage lang mit einer ammoniakalischen Lösung, oder stellt man die Reaktion mit ammoniakalischen Silbernitratlösungen, so fällt die Reaktion außerordentlich viel stärker aus. Die Pigmentkörner sind jetzt dunkelbraunbraunschwarz. Die charakteristische dunkelschwarze Verfärbung fehlt aber noch vollständig. Auch die diffus gefärbten Teile weisen eine Dunkelung auf.

Pat. H. B. Intradermale Injektion einer dunkelbraunen Lösung von Dopamelanin in Rinderserum in die Rückenhaut.

Die Lösung war vor der Einspritzung durch Pasteurkerzen filtriert worden und zeigte auch im Ultramikroskop keinerlei corpusculäre Teilchen.

1. Excision nach 24 Stunden. Klinisch bläulichroter Fleck.

Im ganzen Schnitt finden sich Zeichen einer diffusen Entzündung. Die Gefäße sind erweitert und mit Leukocyten erfüllt. Auch im Gewebe liegen zahlreiche Leukocyten und Lymphocyten, bald herdweise, bald diffus zerstreut. Der Papillarkörper ist ödematös und enthält stellenweise größere, homogene, farblose Schollen, welche von kleineren und größeren Vakuolen durchsetzt sind und anscheinend geronnenes Serum darstellen. Kein Zeichen von Nekrose. Von Pigment ist auf den ersten Blick nichts zu sehen, obwohl die makroskopische Betrachtung der Schnitte eine Pigmentierung der Cutis erwarten ließ. Bei genauerer Betrachtung glaubt man einen ganz leichten, diffusen, gelblichbräunlichen Farbenton zu erkennen, welcher fast den gesamten Schnitt durchsetzt und überhaupt nur bei schwacher Vergrößerung wahrgenommen werden kann. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man nichts vom Pigment, und nur nach längerem Suchen mit der Immersion entdeckt man in einzelnen Zellen hellbräunliche Pigmentschollen, ähnlich wie im vorigen Fall.

2. Excision nach 4 Wochen. Klinisch schiefergrauer, nicht infiltrierter Fleck.

In den Schnitten keine Spur von Entzündung mehr. Die diffuse Pigmentierung läßt sich nicht mehr wahrnehmen, wohl aber findet man jetzt eine ziemlich reichliche Menge von pigmentierten Bindegewebezellen regellos über die ganze Cutis zerstreut, stellenweise auch herdförmig gehäuft. Das Pigment in den Zellen zeigt die charakteristische globoide, schollige Gestalt des Chromatophorenpigmentes. Die Größe der Körner erscheint noch sehr verschieden und nicht so regelmäßig wie in alten Dopamelaninpigmentierungen oder in den echten Chromatophoren.

Zusammenfassung.

Die Versuche am Menschen sind eine volle Bestätigung der gleichen Versuchsreihe an Tieren. Sie zeigen, daß nach Injektion von gelöstem Dopamelanin der Farbstoff zunächst diffus von dem Gewebe aufgenommen wird. Bei nicht gelöstem Melanin findet ziemlich rasch eine ergiebige Lösung der eingeführten Pigmentmassen in den Gewebssäften statt und als eine Folge davon derselbe Vorgang wie bei der



Einführung gelösten Melanins, d. h. eine diffuse Imbibition der Umgebung. Schon nach kurzer Zeit zeigt sich in den von Farbstoff durchtränkten zelligen Elementen, Leukocyten und Bindegewebszellen eine Beschränkung der Pigmentierung auf vereinzelte, größere, schollige Teile des Protoplasmas; in der Folge werden diese Schollen kleiner, dunkler und zahlreicher. Nach 14 Tagen enthalten bereits sämtliche Zellen körnchenförmiges Pigment, während das kollagene Gewebe noch immer im Zustand der diffusen Pigmentierung verharrt. Die Farbintensität nimmt dabei mit der Zeit langsam ab. In den älteren Schnitten ist sie, wie wir das schon festgestellt haben, vollständig verschwunden. Es handelt sich dabei weniger um einen Verbrauch, noch scheint es sich um einen Abbau des Pigments zu handeln, als um eine Abgabe nach außen, welche vermutlich zu einer Steigerung des Pigmentgehaltes in den zelligen Elementen führt.

Die epithelialen Gebilde der Haut verhalten sich, sofern sie nicht direkt geschädigt worden sind, von Anfang an dem Pigment gegenüber refraktär. Auch in den ersten Stunden nach der Injektion kann man das plötzliche Aufhören der Pigmentierung an der Grenze zwischen Papillarkörper und Epidermis beobachten. Nur die geschädigten Zellen des Einstichkanals weisen Pigment auf. Die Endothelien enthalten kurz nach der Pigmentinjektion das Pigment in reichlicherer Menge wie das übrige Bindegewebe. Allein schon nach 14 Tagen haben sie sich desselben wenigstens z. T. entledigt, und in späteren Zeiten werden sie stets frei von Pigment angetroffen.

Silberreaktion: Die Silberreaktion ist wie beim Tiere anfangs negativ, zeigt aber gleichfalls im Lauf der Zeit einen Umschlag und ist nach Ablauf von Monaten (wie das die früheren Versuche zeigten) stets intensiv positiv.

Der Versuch beim Patienten B. hat gezeigt, daß die Form der Einverleibung des Melanins nicht von großer Bedeutung ist, indem auch mit Serummelanin dasselbe Bild erhalten wurde. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß angesichts des relativ schwachen Melaningehaltes der Serumlösung es nur zu einer derart minimalen, diffusen Pigmentierung der Gewebe gekommen ist, daß sie der nicht speziell darauf gerichteten Beobachtung gewiß entgangen wäre. Daß aber tatsächlich Pigment in dem Gewebe zurückgehalten wurde, bewies nicht nur der klinisch festgestellte bläuliche Ton der Injektionsstelle, sondern auch das ziemlich reichliche Auftreten von körnigem Pigment nach Ablauf von 4 Wochen. Die Aufnahme des gelösten Melanins kann demnach völlig unbemerkt erfolgen, so daß in diesem Falle die Granula spontan aufzutreten scheinen. Im Hinblick auf die natürlichen Verhältnisse ist diese Beobachtung wichtig.

Im Hinblick auf einen allfälligen Einwand, es könnten bei der beschriebenen Pigmentinfiltration auch Derivate des Blutfarbstoffes beteiligt sein, kann ich darauf hindeuten, daß die Eisenreaktion in der ganzen bisher mitgeteilten Versuchsreihe negativ ausgefallen ist. Ich habe auch in den folgenden Versuchen stets mit der Möglichkeit des Auftretens von Blutfarbstoff gerechnet und diesen durch die Eisenreaktion ausgeschlossen. Ich glaubte darum in jedem einzelnen Falle auf die Mitteilung des Ergebnisses dieser Reaktion verzichten zu können.

Über die Natur und den Chemismus des Pigmentkorns.

Wir haben bei der Besprechung des natürlichen Pigmentkornes dessen völlige Unlöslichkeit in sämtlichen Lösungsmitteln, wie Alkalien, Säuren usw. hervorgehoben. Dieselbe Eigenschaft weisen auch die Granula der injizierten künstlichen Melanine auf. Sowohl das Hippomelanin, das Pferdehaarmelanin, das Nävomelanin als auch Dopamelanin verhalten sich dabei vollkommen gleich. Auch nach tagelangem Verweilen in alkalischer Lösung zeigen die Pigmentkörner in Analogie mit dem natürlichen Pigment in Epidermis und Cutis keine nennenswerten Veränderungen. Diese Tatsache spricht mit Sicherheit dafür, daß im Pigmentkorn nicht reines, etwa ausgeflocktes Melanin vorliegt, sondern daß das Melanin entweder in einer veränderten, unlöslichen Form auftritt oder, was viel wahrscheinlicher ist, außerordentlich fest an irgendeine andere Substanz gebunden oder adsorbiert sein muß.

Melanin ist ein typischer Farbstoff. Wir können uns davon überzeugen, wenn wir Gewebsschnitte in eine 1 proz. ammoniakalische Lösung von Dopamelanin 24 Stunden lang einlegen. Die Schnitte färben sich dabei je nach der Konzentration der Lösung mehr oder weniger tiefbraun. Die Färbung ist vollständig diffus, doch färben sich einzelne Teile etwas stärker, so besonders die Zellkerne. (Bei Anstellung der Dopareaktion in etwas zu alkalischem Wasser bekommt man ähnliche Bilder zu sehen.) Der Farbstoff haftet außerordentlich fest, es gelingt nicht mehr, ihn durch Auslaugung mit alkalischen Lösungsmitteln zu entfernen. Selbst nach tagelangem Verweilen in verdünntem Alkali nimmt die Färbung nur unmerklich ab. Das Melanin muß demnach entweder chemisch gebunden oder kolloidal adsorbiert worden sein.

Wenn man Schnitte, welche phagocytiertes körniges Dopamelanin enthalten, mit Wasserstoffsuperoxyd bleicht, dann hinterbleibt zunächst eine schwachgelbliche Färbung, ähnlich wie bei der Bleichung von Dopamelanin in vitro. Man kann sich bei Betrachtung mit starker Vergrößerung davon überzeugen, daß die einzelnen Pigmentkörner noch immer in ihrer früheren Gestalt vorhanden sind. Beim Heben des



Tubus leuchten sie auffallend stark auf. Versucht man diese Körner zu färben, so ist man erstaunt, wie leicht sie verschiedene Farbstoffe annehmen. Bei Färbung mit Safranin erscheinen sie tiefrot, mit Pyronin-Methylgrün rot, mit Kresylechtviolett violettrot, mit Methylen blaugrün usw. Nicht gebleichte Melaninkörner färben sich in gleicher Weise in einem durch das Braun des Melanins modifizierten Farbenton.

Es läßt sich nun aber beweisen, daß die Färbung nicht etwa durch den Pigmentträger verursacht wird, sondern durch das Pigment selber. Behandelt man Schnitte mit Dopamelanin in der Weise vor, daß das Bindegewebe einen blaßbräunlichen Farbenton annimmt, und färbt nun mit Safranin oder Pyronin-Methylgrün nach, so erscheint das Bindegewebe tiefrot. In nicht mit Melanin behandelten Schnitten färbt sich das Bindegewebe bei gleicher Behandlung und Differenzierung nur blaßrötlich. Der Kontrast ist sehr beträchtlich.

Auch durch die Bleichung geht somit die Färbbarkeit des Pigments zunächst nicht verloren. Wir haben gesehen, daß bei der Bleichung von Pigment in vitro zunächst ein gelber Körper resultiert, dessen Eigenschaften denjenigen eines Melanins vollkommen entsprechen. Auch die Färbbarkeit bleibt erhalten, die Färbung ist sogar wegen der schwächeren Eigenfarbe des oxydierten Pigments eine reinere.

Wenn man die Bleichung noch weiter treibt, indem man dem H_2O_2 einige Tropfen Alkali zufügt, oder indem man die Bleichung mit Kaliumchlorat und Salzsäure ausführt, dann verschwindet auch der gelbe Farbton und mit ihm die Granula. Eine Färbung mit Safranin oder Pyronin bleibt vollständig erfolglos, es färben sich höchstens noch vereinzelte, nicht gänzlich gebleichte Körner mit blasser Farbe. Das Protoplasma der Zellen erscheint wieder vollkommen homogen, als ob nie Körner in ihm gelegen hätten. Man vermißt auch jegliche Andeutung von Lückenbildung, welche bei einer Herauslösung der Pigmentkörner unzweifelhaft entstehen müßte.

Wir dürfen hieraus schließen, *daß die das Melanin enthaltende Grundsubstanz der Pigmentkörner sich vom übrigen Protoplasma der Zelle nicht wesentlich unterscheidet und darum färberisch mit den gewöhnlichen Methoden nicht darstellbar ist. Es handelt sich vermutlich um einen eiweißartigen Protoplasmabestandteil, welcher das Pigment in elektiver Weise aufnimmt und festhält.* Der ganze Vorgang der Entstehung der Granula spricht dafür. Wir sehen zunächst eine diffuse Färbung des gesamten Protoplasmas. In der Folge zieht sich dieselbe auf vereinzelte schollenförmige Bezirke zurück, welche im Anfang zuweilen fast die ganze Zelle erfüllen. Die Schollen zerfallen, werden immer kleiner, und allmählich entsteht die charakteristische Granulaform. Ob es sich dabei um freie Bestandteile des Protoplasmas oder



im Hinblick auf die tropfige Form der Granula wahrscheinlicher um flüssige oder zähflüssige handelt, spielt eine untergeordnete Rolle.

Vergleichen wir das phagocytierte Dopamelanin mit den Pigmentkörnern der natürlichen Chromatophoren, so können wir feststellen, daß auf allen Punkten eine weitgehende Übereinstimmung herrscht. Wir finden dieselben globoiden, scholligen, tropfigen Gebilde, dieselbe Neigung der Körner, in kleinen Grüppchen vereinigt aufzutreten, wir konstatieren dasselbe Verhalten gegenüber chemischen Eingriffen, wie Oxydation und Bleichung, und wir finden auch dieselben färberischen Eigenschaften. Ja selbst im Verhalten bei der Silberreaktion besteht dieselbe Abhängigkeit von dem Alter der Pigmentierung.

Dies alles führt logischerweise zum Schluß, daß der Vorgang der Pigmentierung in den künstlichen und den natürlichen Chromatophoren ein analoger sein muß und auf der Aufnahme gelösten Melanins beruht.

Vergleichen wir das Chromatophorenpigment mit anderen Pigmenten, so fällt sofort auf, daß es sich morphologisch sehr wesentlich von ihnen unterscheidet. Wir finden auch an anderen Orten globoides Pigment, so beispielsweise im Pigmentblatt der Retina, in den Pigmentzellen der Iris und Chorioidea, in der Epidermis der Amphibien, allein die Pigmentkörner sind hier viel distinkter, fast geometrisch geformt, so daß sich die Vermutung aufdrängt, daß bei ihrer Entstehung ganz andere Faktoren mitgewirkt haben.

Nun kann man auch Chromatophorenpigment antreffen, das nicht schollig ist. So findet sich, was ich vorgreifend erwähne, in der Meerschweinchenhaut an bestimmten Zellen das Pigment in Form distinkter kleiner Körnchen und Stäbchen, welche vollkommen identisch sind mit den Pigmentelementen der Epidermis. Durch Licht- und Röntgenbestrahlung kann man auch an den anderen Körperstellen, wo normalerweise nie Pigment angetroffen wird, eine reiche Chromatophorenpigmentierung erzeugen; das Pigment ist wiederum zum größten Teil stäbchenförmig und stammt unzweifelhaft aus den reichlich zerfallenden Epidermis- und Haarbalgzellen. Spritzt man diesen Tieren gelöstes Melanin in die Haut ein, dann erscheint aber das Pigment schollig wie beim Menschen.

Das spricht doch dafür, daß in beiden Fällen ein prinzipieller Unterschied in der Art, wie das Pigment aufgenommen wurde, bestehen muß. Die globoide Form entsteht, wenn das Melanin gelöst in die Zelle gelangt. Wo aber das Pigmentkorn sich morphologisch mit dem Pigmentkorn der Epidermis deckt, da muß eine Phagocytose ungelöster präformierter Granula vorliegen.



Ich darf hier nicht unerwähnt lassen, daß bei Injektion von ungelöstem Pferdehaarmelanin das Pigment nicht schollenförmig, sondern in Form winzig kurzer Stäbchen und Körnchen aufgetreten ist. Da das Pferdehaarmelanin in ungelöstem Zustand injiziert worden war, so wage ich es nicht zu entscheiden, ob die Aufnahme in die Zelle erst nach Auflösung des Pigmentes stattgefunden hat (wie bei der Injektion ungelösten Dopamelanins), oder ob unveränderte Suspensionsteilchen phagocytiert worden sind. Sollte ersteres der Fall sein, so würde das dafür sprechen, daß auch in Lösung befindliches Melanin in Form kleiner Stäbchen ausgeschieden werden kann. Interessant ist der Befund von M. B. Schmidt, der bei einem Fall von Melanosarkomatose mit sekundärer Pigmentinfiltration fast sämtlicher Gewebe eine auffallende Gesetzmäßigkeit in der Art der Ausfällung des Pigmentes beobachten konnte. Es zeigte sich, daß sich Form und Größe der Pigmentkörner je nach der Gewebsart änderte; so fanden sich in den Kupfferschen Sternzellen der Leber auch kurze mit der Längsachse der Zellen verlaufende Stäbchen.

Daß man die natürlichen Chromatophoren scheinbar nie (?) im Stadium diffuser Pigmentinfiltration antrifft wie in unseren Versuchen mit Melanin, ist kein Beweis dafür, daß dieses Stadium nicht existiert. Da stets nur relativ sehr geringe Pigmentmengen zur Resorption gelangen, so muß die diffuse Imprägnation der Zelle so geringfügig sein, daß sie wie im Fall H. B. (Injektion von Melanin in Rinderserum) unserer Beobachtung vollständig entgeht.

Die so weitgehende Übereinstimmung, welche zwischen den künstlichen, insbesondere mit Dopamelanin erzeugten Chromatophoren und den echten besteht, hat die Anwendung des Dopamelanins bei den Versuchen in vollem Maße gerechtfertigt, ja sie ist ein weiterer Beweis dafür, wie nahe Dopa und Dopamelanin mit den natürlichen Pigmentsubstanzen verwandt sind.

Durch die gewonnenen Kenntnisse über die Entstehung des Chromatophorengranulums fällt auch ein Lichtstrahl auf die Natur des Pigmentkorns im allgemeinen. Die Erörterung der Frage gehört nicht hierher. Ich bin in meiner Arbeit über die Dopareaktion im Auge näher darauf eingegangen und möchte hier nur einige Punkte hervorheben, die auch die Natur der Chromatophorengranula berühren.

Bekanntlich führen zahlreiche Autoren seit Jarisch die Pigmentkörner zurück auf Kernbestandteile, welche ins Protoplasma austreten und sich in Pigment umwandeln. Als Kernbestandteile werden sowohl Chromatin (Jarisch, v. Szily) als auch Kernkörperchensubstanzen (Rössle, Staffel, Meirowsky) genannt. Die Autoren stützen sich dabei im wesentlichen auf den Befund von unpigmentierten Körnern, welche sich mit Kernfarbstoffen (Safranin, Pyronin, Hämatoxylin) färben lassen und Übergänge zu den braunen Pigmentkörnern aufweisen. Solche Bilder sind zu häufig beschrieben worden, als daß sie abgeleugnet werden könnten. Ich habe sie selbst in den Augen von Hühner- und Kaninchenembryonen gesehen. Ich konnte aber nachweisen, daß eine Identifizierung dieser Körnchen mit Kernsubstanzen



auf Grund der Färbung allein nicht möglich ist, da sie sich gegenüber chemischen Agenzien anders verhalten wie diese (sie verschwinden durch Bleichung und sind nachher nicht mehr darstellbar). Auch die gute Färbbarkeit des Melanins mit einzelnen Kernfarbstoffen (Pyronin. Safranin) gemahnt zu größter Vorsicht bei der Deutung der Bilder.

Eine Abstammung der Granula aus dem Kern (betrachte man sie nun als bloße Pigmentträger oder, wie das die meisten Autoren annehmen, als die Produzenten des Pigmentes) muß darum vorläufig noch als unbewiesen gelten. Für die Chromatophoren ist diese Annahme jedoch entschieden abzulehnen. Da das Pigment von außen stammt, so könnte es sich bloß um die Lieferung des Pigmentträgers handeln. Nicht nur fehlen aber gut gestützte morphologische (ich habe nie eine Alteration der Kernkörperchensubstanz in den Chromatophorenkernen feststellen können) und tinktorielle Beweise dafür, es erscheint auch als gänzlich unwahrscheinlich, daß der Kern an dem für die Zelle ziemlich belanglosen Vorgang der Pigmentaufnahme einen so aktiven Teil nehmen soll.

Was wir über das Wesen des Pigmentkornes wissen, ist nur das, daß in ihm nicht nur das Pigment, sondern auch ein Pigmentträger dargestellt ist, und daß die Unlöslichkeit des Pigmentkornes auf der festen Bindung des Pigmentes an diesen Träger beruht. Dies gilt für alle echten Melanine. Über die Natur des Pigmentträgers selbst muß noch weiter geforscht werden. Es handelt sich wahrscheinlich um bestimmte eiweißartige Anteile des Protoplasmas, deren Natur nicht einheitlich sein dürfte (ich erinnere an die krystallartigen Pigmentkörner des Auges).

Schlußsätze zum ersten Teil.

Die Zusammenfassung unserer experimentellen Beobachtungen über Pigmentphagocytose ergibt folgendes:

Zu den fundamentalen Eigenschaften der Bindegewebszellen gehört die Fähigkeit der Phagocytose. Diese äußert sich sowohl gegenüber corpusculären chemisch indifferenten Körpern, wie Zinnober, Tusche, als auch gegenüber anderen Substanzen, wie Blutpigment und vor allem auch Melanin.

Melanin ist ein in alkalischen Lösungsmitteln und darum auch in der Gewebslymphe und im Blutserum löslicher Körper. Wird natürliches Melanin (durch chemische Extraktion aus Haaren oder pigmenthaltigen Geweben gewonnen) oder künstliches Melanin (Dopamelanin) ungelöst in die Haut eingespritzt, so wird ein Teil desselben wie Fremdkörper phagocytiert und erscheint in Form von





unregelmäßigen Splittern, welche der Pigmentierung etwas völlig Gesetzloses verleihen.

Der größte Teil des Melanins geht in den Gewebssäften in Lösung und wird erst im gelösten Zustand durch die Gewebselemente aufgenommen.

Die Aufnahme gelösten Pigmentes erfolgt in der Weise, daß zunächst das ganze Protoplasma diffus von dem Pigment durchtränkt wird. Die Pigmentierung kann derartig geringgradig sein, daß sie der Beobachtung vollständig entgeht. Die diffuse Färbung geht nach einiger Zeit zurück und beschränkt sich auf einzelne Teile des Zellinhaltes, welche als größere und kleinere schollige Gebilde imponieren. Diese nehmen in der Folge an Größe immer mehr ab, und es resultieren schließlich die charakteristischen scholligen Granula.

Das Pigment gibt anfänglich negative Silberreaktion, die Reaktion wird erst nach Tagen und Wochen positiv.

Das aufgenommene Pigment kann Monate und selbst Jahre (über 2 Jahre) in der Zelle liegen bleiben. Es tritt jedoch mit der Zeit ein Schwund, vermutlich ein Abbau des Pigmentes ein, so daß der Pigmentgehalt der Zellen allmählich abnimmt.

Wenn die Eigenschaft der Phagocytose ein Attribut der Bindegewebszelle ist, so ist umgekehrt der Mangel dieser Eigenschaft ein Attribut der epithelialen Elemente der Haut. Sowohl die Epidermis als auch die epithelialen Anteile der Haarbälge und Schweißdrüsen verhalten sich gegenüber Tusche, Zinnober, Blutpigment und Melanin vollständig indifferent. Die Infiltration der Gewebe mit diesen Substanzen schließt stets mit scharfer Grenze am Epithelrand ab.

Eine diffuse Aufnahme von gelöstem Melanin wird nur ausnahmsweise dann beobachtet, wenn eine nachweisbare Schädigung der Zellen vorliegt, oder in den allerersten Phasen intensiver Pigmentimbibition. Das in solchen Fällen diffus aufgenommene Pigment wird aber nicht granulär ausgeschieden, sondern verschwindet nach wenigen Tagen spurlos, vielleicht als der Ausdruck dafür, daß die Epidermiszellen für Pigment ein viel stärkeres Abbauvermögen besitzen als das Bindegewebe.

Das Pigmentkorn besteht aus einer Grundsubstanz, an die das Melanin fest gebunden oder adsorbiert ist. Die Grundsubstanz entspricht in ihren Eigenschaften dem übrigen Protoplasma und kann zunächst färberisch nicht

dargestellt werden. Die Färbbarkeit des Pigmentkornes beruht auf den färberischen Eigenschaften des Melanins.

Die im Papillarkörper liegenden cutanen Pigmentzellen, die sog. Chromatophoren, stellen vom morphologischen Standpunkte aus keine einheitliche Zellart dar. Sie besitzen dasselbe phagocytäre Vermögen für die obengenannten Substanzen, in erster Linie für das Melanin, wie die übrigen Bindegewebszellen. Ihre Gestalt gleicht vollkommen derjenigen der benachbarten Bindegewebszellen. Sie unterscheiden sich von diesen allein durch ihren Pigmentgehalt.

Die Dopaoxydase ist in ihnen nicht enthalten (Dopareaktion immer negativ).

Es ist durch Injektion künstlichen Melanins möglich, an jedem Orte morphologisch Chromatophoren in beliebiger Menge zu erzeugen, welche sich von den nativen weder in der Gestalt noch im Aussehen und im Chemismus des Pigmentes unterscheiden.

Die vollkommene morphologische Übereinstimmung zwischen den natürlichen und den künstlich erzeugten Pigmentkörnern spricht dafür, daß die Pigmentierung der Chromatophoren auf der Aufnahme gelösten Pigmentes beruht.

Daß die Chromatophoren keine bestimmte Zellart darstellen, ist eine Auffassung, die in der Literatur mehrmals angetroffen wird. So hat u. a. Rosenstadt darauf hingewiesen, daß kein Unterschied von den übrigen Bindegewebszellen besteht. Auch Claribel Cone nimmt an, daß sicher eine Reihe verschiedener Zellgattungen, unter ihnen die Bindegewebszellen der Cutis, befähigt ist, Pigment in sich aufzunehmen. Selbst Meirowsky, dem bei seinen Versuchen mit Finsenbestrahlung an tätowierter Haut das gleichzeitige Vorkommen von Tuschekörnern und Melanin in derselben Zelle nicht entgangen ist, hat damals die Ansicht ausgesprochen, daß es sich nicht um spezifische Zellen im Sinne der Ehrmannschen Melanoblasten handeln könne, sondern um gewöhnliche Spindelzellen. Merkwürdigerweise geht Meirowsky in seinen späteren Arbeiten und auch in seiner großen Monographie über diese frühere Beobachtung stillschweigend hinweg, da er nachträglich seine Auffassung über die Natur der Chromatophoren wieder geändert hat.

Von einzelnen Autoren (Rheindorf, Staffel, Meirowsky u. a.) werden die Chromatophoren zu den Mastzellen in Beziehung gebracht. Die Autoren stützen sich auf den Befund von Zellen, welche neben Mastzellgranulationen auch Pigment enthielten. Auch Meirowsky

konnte dies beobachten, allerdings, wie er selber zugibt, in einwandfreier Weise nur in den Präparaten von Urticaria pigmentosa. Meirowsky will sogar eine Entstehung der einen Granulation aus der andern und beider aus der pyroninophilen Substanz des Kernes beobachtet haben.

Diesen Anschauungen gegenüber muß einmal festgestellt werden, daß das gleichzeitige Vorkommen von Pigmentkörnern und Mastzellengranulationen vermutlich doch zu den größten Seltenheiten gehört. Ein sehr erfahrener Kenner der Hauthistologie, Jadassohn, hat dieses Zusammentreffen nie beobachtet. Auch Jacobi, der sich speziell mit dieser Frage beschäftigt hat, ist zu einem negativen Ergebnis gelangt.

Auch ich habe unter der außerordentlich großen Zahl von Pigmentbildern niemals einen ähnlichen Befund erheben können. In mehreren Präparaten von Urticaria pigmentosa, die ich daraufhin untersucht habe, lagen stets Mastzellen und Chormatophoren nebeneinander. Vollkommen vermißt habe ich ferner irgendwelchen Zusammenhang zwischen Mastzellenreichtum und Chromatophorenpigmentierung. Aber selbst wenn, wie mir durchaus möglich scheint, einmal in einer Mastzelle Pigmentkörnchen liegen sollten, so würde das, meiner Ansicht nach, doch nur den Schluß zulassen, daß die Mastzellen, genau so wie die anderen Bindegewebszellen, zur Phagocytose befähigt sind, nicht aber, daß das Pigmentkorn aus einem Mastzellengranulum oder direkt aus dem Kern hervorgegangen ist. Die Verwertung einer wenig charakteristischen tinktoriellen Eigenschaft erscheint doch angesichts der Kompliziertheit der biologischen Vorgänge, welche damit erklärt werden sollen, recht gewagt und anfechtbar.

II. Die Herkunft des Chromatophorenpigmentes.

(Die Beziehungen zwischen der epithelialen und der cutanen Pigmentierung.)

Das Ergebnis des ersten Teiles ist die Erkenntnis, daß jede Bindegewebszelle imstande ist, Pigment zu phagocytieren und lange Zeit hindurch in sich zu speichern. Aus dieser Tatsache ergibt sich logischerweise das Postulat, daß die Erscheinung der Pigmentphagocytose durch Bindegewebszellen überall dort auftreten muß, wo Pigment in gelöster oder ungelöster Form frei im Gewebe auftritt. Es gilt darum in erster Linie nachzuweisen, daß letzteres tatsächlich der Fall ist. Als Pigmentquelle kommt in der Haut ausschließlich die Epidermis in Betracht. Die Frage stellt sich darum in Übertragung auf die konkreten Verhältnisse der Haut so dar: Wird unter normalen Verhältnissen Pigment aus Epidermiszellen frei, und vermag dieses in die Cutis zu gelangen? Ich muß vorgreifend



gestehen, daß mir eine absolut einwandfreie Lösung dieser Frage nicht gelungen ist. Doch sprechen eine Anzahl von Erscheinungen dafür, denen in ihrer Gesamtheit doch eine überzeugende Beweiskraft zukommt.

Betrachten wir ganz allgemein die Pigmentverteilung in der Epidermis, so fällt uns sofort auf die rasche Abnahme im Pigmentgehalt der Zellen in der Richtung nach der Oberfläche. In weitaus den meisten Fällen finden sich ausschließlich die Basalschicht und höchstens die daran anschließende unterste Zellreihe des Stratum Malpighi pigmentiert; in höheren Schichten liegen meist nur ganz vereinzelte Granula. Einzig bei sehr stürmisch verlaufenden Pigmentierungsprozessen sehen wir das Auftreten von Pigment in reichlichem Maße auch in den höheren Lagen der Epidermis bis in die Hornschicht hinein.

Es liegt nahe, anzunehmen, daß das Pigment in den Epidermiszellen abgebaut, verbraucht wird. Dafür würde unsere Beobachtung sprechen, daß experimentell eingeführtes Melanin, wo es einmal ausnahmsweise (durch Schädigung) in Epithelzellen hineingelangt, schon nach kurzer Zeit spurlos verschwindet. Demgegenüber ist es immerhin auffallend, daß die Pigmentkörner in den höheren Epithellagen und selbst in der Hornschicht häufig an Größe und Intensität der Färbung in keiner Weise sich unterscheiden von denjenigen der Basalschicht.

Eine weitere Möglichkeit ist die, daß bei der Zellteilung in der Basalschicht die basale Tochterzelle die Hauptmasse des Pigmentes oder alles in sich aufnimmt, während die nach oben abwandernde Tochterzelle leer ausgeht. Es fehlen allerdings hierüber noch die nötigen Untersuchungen.

Durch den häufig erhobenen Befund von Pigmentkörnern in Lymphspalten und besonders in Lymphdrüsen wird man endlich zu der notwendigen Annahme geführt, daß wenigstens in manchen Fällen ein Teil des Pigmentes auf irgendeine Weise die Zellen verläßt.

Beobachtungen über das Auftreten von freien Pigmentgranula finden sich bei den Autoren außerordentlich häufig. Alle diejenigen, welche die genaueren Verhältnisse der Pigmentlagerung morphologisch studiert haben, sind zum Schlusse gekommen, daß Pigmentgranula in den Intercellularräumen der Epidermis (Unna, Schwalbe, Kromayer, Meirowsky, Rabl und viele andere) und auch in der Cutis (Breul, Grund, Adachi, Cohn, Schmorl u. a.) auftreten. Nur selten stößt man auf die Angabe, daß freies Pigment nie gefunden wurde (Halpern).

Wenn ich die eigenen Beobachtungen heranziehe, so muß ich sagen, daß mir tatsächlich eine positive Antwort in dieser Frage sehr schwierig scheint, indem es im einzelnen Fall, wo Pigmentkörner gefunden werden, nicht leicht ist, zu entscheiden, ob ein tatsächlicher Befund oder eine künstliche, durch die Technik des Schneidens verursachte Verschleppung vorliegt. Wie außerordentlich schwierig es ist, morpho-



logische Bilder objektiv zu deuten, beweist der zwischen hervorragenden Forschern geführte Streit, ob die Melanoblasten der Epidermis richtige Zellgebilde (Ehrmann, Fischel, Meirowsky) oder bloß Pigmentausgüsse der Intercellularspalten darstellen (Kromeyer, Schwalbe, Rabl u. a.). Das gleiche betrifft die Deutung von Pigmentbildern in der Cutis, besonders bei intensiven Pigmentierungszuständen. So hat kürzlich Meyer in einer Arbeit über den Depigmentierungsvorgang an sonnenbelichteter Kaninchenhaut die Pigmentfiguren in der Cutis fast ausschließlich als pigmenterfüllte Lymphspalten aufgefaßt, während ich selbst in ähnlichen Versuchen wohl dieselben Bilder als pigmentführende Zellen deuten mußte.

Viel wichtiger als solche strittigen morphologischen Daten ist die Tatsache, daß wenigstens bei intensiven Pigmentierungsvorgängen eine mehr oder weniger hochgradige Pigmentverschleppung stattfinden muß, welche sich kundgibt in einer zuweilen sehr intensiven Pigmentierung der Hautlymphdrüsen.

So haben schon Riehl und Schmorl über regelmäßige Befunde pigmentierter Hautlymphdrüsen bei Patienten mit Morbus Addisoni und beim Neger berichtet. Jadassohn konnte einen ähnlichen Befund bei zwei Fällen von Pityriasis rubra Hebrae konstatieren, und in neuerer Zeit hat auch Meyer wie schon Meirowsky bei seinen bereits erwähnten Versuchen in den Lymphdrüsen Pigment angetroffen.

Diese Beobachtungen berechtigen uns zu der Annahme, daß wenigstens unter besonderen Bedingungen freies Pigment in der Cutis auftritt.

Die morphologische Übereinstimmung der natürlichen Chromatophorengranula mit den auf künstliche Weise (durch Injektion gelösten Melanins) erzeugten spricht dafür, daß auch beim natürlichen Vorgang der Chromatophorenpigmentierung eine Aufnahme gelösten Pigmentes stattfindet. Wo präformierte Granula aufgenommen werden (wie beim Tier und in der Haarpapille), da bleiben diese durch ihre Übereinstimmung mit dem epithelialen Pigment dauernd kenntlich.

Wir müßten demnach annehmen, daß entweder Pigment in gelöster Form die Epidermiszelle verläßt, oder daß es corpusculär austritt und erst in den Gewebssäften sich löst. Dieser letzteren Annahme stellt sich die völlige Unlöslichkeit der Granula entgegen, die für alle Pigmente charakteristisch ist. Unsere Erfahrungen über das Verhalten der Granula beziehen sich allerdings nur auf die Verhältnisse im Schnitt. Es ist denkbar, daß in vivo die Bindung des Pigmentes an das (evtl. flüssige) Substrat eine minder feste ist, oder daß lösende Faktoren im Serum mitwirken, doch müßte das erst noch bewiesen werden. Ich habe ganz frische unfixierte Gefrierschnitte vom Messer weg in die alkalische Lösung gebracht, ohne dabei eine Herauslösung des Pigmentes erreichen zu können.



Wir müssen darum vorläufig auch mit einem direkten Austritt gelösten Melanins aus der Zelle rechnen. Das Bild der Dopareaktion spricht dafür, daß das oxydierende Ferment im gesamten Protoplasma der Zelle verteilt ist. Man kann sich die Pigmentbildung in der Epidermiszelle in der Weise vorstellen, daß es zunächst zu einer diffusen Pigmentinfiltration des Protoplasmas kommt, welche erst sekundär durch Adsorption der gelösten Pigmentsubstanz an einzelne Plasmateilchen zur Bildung der sichtbaren Granula führt. Auch das ist nicht bewiesen.

Unsere Vorstellungen über den Vorgang des Pigmentaustritts sind somit noch rein hypothetischer Natur und harren weiterer Aufklärung. Ein wichtiges ursächliches Moment werden wir noch in der Folge kennenlernen, das ist die Schädigung der Zelle. Durch ihren Einfluß wird ein Austritt von Pigment in hohem Maße begünstigt.

Ich habe in einer früheren Arbeit die Vermutung ausgesprochen, daß das Pigment am Orte seiner Entstehung unter dem Einfluß oxydierender Kräfte in eine lösliche Form übergeht, welche in die Gewebslymphe austritt und aus dieser in Zellelementen des Bindegewebes wieder aufgenommen wird. Ich habe seither diese Frage experimentell zu lösen gesucht und bin zu einem negativen Resultate gekommen. Durch schwache Oxydation von Melanin mit H_2O_2 wird ein gelber, melaninartiger Körper erhalten. Sowohl diesen als auch die Gesamtheit der übrigen Oxydationsprodukte injizierte ich in Lösung intradermal ein, konnte aber dadurch keine Pigmentierung der Bindegewebszellen erzeugen.

Auch durch Injektion von Dopa, der Muttersubstanz des Dopamelanins (also gewissermaßen reduziertem Melanin), kommt es zu keiner Pigmentierung, weder in der Epidermis noch in der Cutis.

Die Anschauung, daß das Melanin auf seinem Transport in oxydierter oder gar reduzierter (Schmidt) Form zirkuliert, muß wohl fallen gelassen werden, da nicht die Unlöslichkeit des Melanins selbst seinem Transport im Wege steht, sondern seine Adsorption an das Substrat, denn auch das oxydierte Melanin wird adsorbiert.

Einen Einblick in die natürlichen Vorgänge können wir zur Zeit am besten zu gewinnen suchen, wenn wir uns eine Reihe konkreter Beispiele aus dem Gebiete der Pigmentalterationen vor Augen führen. Daß zwischen dem epithelialen und dem cutanen Pigment des Menschen innige Zusammenhänge bestehen, habe ich schon eingangs betont. Sie sind von Anfang an der Grund dafür gewesen, daß stets beide Pigmentierungen von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus betrachtet wurden. Der Streit drehte sich im wesentlichen darum, welcher von beiden Pigmentorten Bildungsstätte, welcher bloß Materialdepot darstellt. Der Parallelismus zwischen beiden ist sehr oft ein derart in die Augen springender, daß jeder Beobachter sofort in diese Fragestellung sich hineinverwickelt sieht.

Im allgemeinen kann man sagen, daß überall dort, wo Pigment in der Epidermis liegt, solches auch in der Cutis angetroffen wird. Wo es dauernd im Epithel fehlt, da wird es auch in der Cutis vermißt.

Es gibt keinen Albino mit cutanen Chromatophoren. Das Mengenverhältnis ist, wie das bereits Adachi festgestellt hat, in der Regel ein direktes, d. h. einem reichlichen Pigmentgehalt in der Epidermis entspricht auch ein reichlicher Pigmentgehalt in der Cutis. Die Verhältnisse zeigen allerdings erhebliche regionäre und individuelle Schwankungen. Bei genauerem Studium stößt man bald auch auf bemerkenswerte Divergenzen, auf welche ich bereits hingewiesen habe. An Orten mit maximaler Pigmentierung der Epidermis findet man nur vereinzelte Chromatophoren, und umgekehrt an Orten mit reichlichen Chromatophoren nur eine spärliche Pigmentierung der Epidermis. Noch größer wird die Divergenz, wenn man den Ablauf von Pigmentbildungsprozessen verfolgt. Gerade diese Beobachtungen ermöglichen aber ein tieferes Eindringen in das Wesen der Pigmentabfuhr, indem dabei eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten hervortreten, welche ein Licht auf den Vorgang und die ihn auslösenden Kräfte werfen.

Depigmentierungsvorgänge bei Vitiligo.

Unter den Depigmentierungsvorgängen stelle ich an erste Stelle die Vitiligo als den klassischen Vertreter einer ohne weitere Begleiterscheinungen stattfindenden Depigmentierung. Der pigmentäre Schwund macht sich ebensowohl in der Epidermis geltend als auch in der Cutis. Diese Tatsache ist uns seit langem bekannt und absolut unbestritten. Von Interesse ist in bezug auf unsere Fragestellung die Beobachtung des zeitlichen Ablaufs der Depigmentierung; denn, so müssen wir folgern, wenn die Chromatophoren Pigmentreceptoren sind, befähigt, das Pigment längere Zeit zu speichern (beim künstlichen Pigment beobachten wir eine Speicherungsdauer von über 2 Jahren), dann muß die Pigmentierung in der Cutis diejenige in der Epidermis mehr oder weniger lange überdauern und dadurch zu einer Diskrepanz

Pigmentgehalt.

	Epidermis	Cutis
+	Basalschicht schwach pigmentiert	Im Gesichtsfeld der Ölimmersion ca. 1—2 Zellen.
++	Besalschicht kräftig pigmentiert	Im Gesichtsfeld der Ölimmersion ca. 5—10 Zellen.
+++	Basalschicht und höhere Schichten	Im Gesichtsfeld der Ölimmersion ca. 20—40 Zellen.
−	Pigment fehlt	Chromatophoren fehlen.

Es bedeutet ferner: Zone 1. = Normale Haut, Zone 2. = Grenzzone, Zone 3. = Depigmentierte Haut. Zone 4. = Frischer Pigmentfleck im Innern eines vitiliginösen Herdes.



im Pigmentgehalt zwischen Cutis und Epidermis führen. Ich habe eine Reihe von frischen und alten Vitiligofällen untersucht und möchte das Ergebnis der Befunde in tabellarischer Form aufzeichnen (s. S. 367). Die Intensität der Pigmentierung wurde in der Tabelle mit Kreuzen bezeichnet.

Wie schon Bloch nachgewiesen hat, beruht die Vitiligo auf einem Schwund der pigmentbildenden Oxydase in den Basalzellen der Epidermis. Die Dopareaktion gibt diese Verhältnisse in klarer Weise wieder. Auch in unseren Präparaten ist das der Fall. Die Dopareaktion ist positiv im pigmentierten Teil, negativ im nichtpigmentierten und verstärkt in den charakteristischen hyperpigmentierten Pigmentsäumen. In der Übergangszone treten nun in einzelnen Fällen, wie das schon Bloch gezeigt hat, Divergenzen auf, welche eine feinere Analogie des Vorganges zulassen. Wir sehen nämlich, besonders in progredienten Fällen (7 u. 8), zwischen die pigmentierte dopapositive und die nichtpigmentierte dopanegative Zone eine weitere Zone eingeschoben, welche noch einen wechselnden Pigmentgehalt aufweist, aber schon dopanegativ reagiert. Dies besagt uns, daß die Oxydase an dieser Stelle bereits verschwunden ist, während das Pigment als Zeuge ihrer Tätigkeit noch vorhanden ist. Würde man nach einiger Zeit dieselbe Stelle wieder untersuchen, so fände man sie auch pigmentfrei und die benachbarte pigmentierte Zone, welche früher dopapositiv reagierte, dopanegativ. Solche Bilder sind, wie gesagt, als ein Zeichen der Expansion des Prozesses nur in fortschreitenden Fällen zu erwarten. Bei stationären Fällen fehlen sie; hier geht vielmehr die dopapositive, pigmentierte Epidermis unvermittelt in die dopanegative, pigmentlose über (Fall 2, 3).

Ähnliche Diskrepanzen wie zwischen epithelialer Pigmentausbreitung und Dopareaktion finden wir im Mengenverhältnis und in der Lagebeziehung von Epidermis- und Cutispigment. In den Fällen, die stationär sind oder doch nur einen außerordentlich langsamen Entwicklungsgang haben (1, 2, 3), findet man nur dort Chromatophoren, wo auch in der Epidermis Pigment liegt. Anders in den Fällen, die rascher progredieren (4, 5, 6, 7). Hier liegen die Chromatophoren nicht nur unterhalb der pigmentierten Epidermis, sondern noch ein kürzeres (4, 5, 7) oder längeres Stück (6) weit in der pigmentfreien Zone drinnen. Im Falle 3, der eine in kürzester Zeit aufgetretene Vitiligo darstellt, ist noch im ganzen Bereich der pigmentlosen Epidermis ein außerordentlich großer Reichtum von Chromatophoren in der Cutis vorhanden.

Die Beobachtungen zeigen, daß beim fortschreitenden Depigmentierungsvorgang der Vitiligo ein Schwund beider Pigmentarten stattfindet. Der Pigmentschwund in der Cutis erfolgt aber nicht gleich-



Fall	Alter der vitiliginösen Veränderung	Lokalisation	Epidermis	Cutis	Dopareaktion
1.	Alter, stationärer Fall, schon seit Jahren bestehend	Präputium	1. ++ 2. +++ 3. —	1. ++ 2. +++ 3. —	1. + 2. ++ prächt. Melanobl. 3. —
2.	Alter, stationärer Fall	Unterarm	1. ++ 2. — 3. —	1. ++ 2. — 3. —	1. ++ prächt. Melanobl. 2. — 3. —
3.	Alter, stationärer Fall	Unterarm	1. ± 2. — 3. —	1. + 2. — 3. —	1. + 2. — 3. —
4.	Langsam progredienter Fall	Mons veneris	1. + 2. ± 3. —	1. + 2. ++ 3. + nur i. d. Nähe des Randes. Zentrum —	1. + 2. ± 3. —
5.	Progrediente Vitiligo	Brust	1. + 2. ++ 3. —	1. + 2. +++ 3. + in der Nähe des Randes	1. + 2. ++ 3. —
6.	Progrediente Vitiligo	Abdomen	1. + 2. — 3. —	1. ++ 2. ++ 3. + bis weit in den Fleck hinein	1. 2. fehlt 3.
7.	Langsam progrediente Vitiligo	Unterarm	1. ++ 2. ± 3. —	1. + 2. + 3. + nur i. d. Nähe des Randes	1. ++ 2. — 3. —
8.	Frischer, wenige Wochen aufgetr. i. Anschl. an ein generalisiertes Ekzem. I. d. Cutis zellige Infiltrate	Abdomen	1 + 2. ± 3. —	1. +++ 2. +++ 3. +++ im ganzen Bereich des Fleckes	1. + 2. — 3. —
9.	Alte Vitiligo. Wiederanreg. des Pigmentbildes durch intensiv. Sonnenbestrahl. Die alt. Herde mit kleinen frischen Pigmentflecken übersät, die erst seit 8—14 Tag bestehen sollen	Arm	1. + 2. +++ 3. — 4. (Fleck) +++	1. + 2. + 3. + 4. —	1. + 2. ++ 3. — 4. +++ prächtige Melanobl.
0.	Frisch. Pigmentfleck nach Sonnenbestrahlung im Innern eines alten Vitiligoherdes	Stirne	Fleck ++ Umgebung —	Fleck ± nur i. Zentrum d. Fleckes ganz vereinzelte Pigmentzellen Umgebung —	Fleck +++ Umgebung —

zeitig mit dem entsprechenden Vorgang in der Epidermis, sondern eine kürzere oder längere Zeit später. Wie lange die cutane die epidermale Pigmentierung überdauert, läßt sich höchstens vermuten. Der Zeitunterschied mag, angesichts der auch in progredienten Fällen nur langsamen Wanderung des Pigmentationsprozesses doch Wochen und Monate, vielleicht Jahre betragen. Im Falle 8 mit dem reichlichen Chromatophorengehalt im ganzen Bereich der vitiliginösen Fläche waren seit der Bleichung mindestens 2—3 Wochen verstrichen.

Betrachtet man den Pigmentgehalt der Zellen an den verschiedenen Stellen, so gewahrt man sofort starke Unterschiede nicht nur nach Zahl, sondern auch nach Färbung der Pigmentkörner. Unter der pigmentierten Epidermis enthalten die Chromatophoren reichlich, oft massenhaft Pigment. An den Stellen, wo die Epidermis schon pigmentfrei ist, ist die Zahl der Körner in den Chromatophoren spärlicher, die Farbe des Pigmentes oft viel blasser, so daß die Chromatophoren nur bei starker Vergrößerung oder durch Versilberung gefunden werden. Auffallend ist dabei eine viel deutlichere, vermehrte Lichtbrechbarkeit der Pigmentkörner, welche beim Heben des Tubus hell aufleuchten.

Die Fälle 1—8 geben ein Bild vom zeitlichen Ablauf der Depigmentation. Im Gegensatz dazu sehen wir im Falle 9 und 10 den umgekehrten Vorgang. Hier handelt es sich um eine örtliche Reaktivation der epidermalen Pigmentfunktion, wie man sie im Innern von Vitiligoflecken unter dem Einfluß intensiver Belichtung beobachten kann. Die Erscheinung ist besonders im Frühling häufig. Die Dopareaktion ergibt an Orten der neu entfachten Pigmentierung einen sehr kräftigen Ausschlag, und zwar fast ausschließlich in prachtvollen, dendritischen Melanoblasten, welche dadurch in wunderbarer Weise zur Darstellung gelangen. Ähnliche Bilder hat vor kurzem Kissmayer nach Finsenbestrahlung von Vitiligohaut beschrieben. In diesen frischentstandenen Pigmentflecken findet man nun noch gar keine Chromatophoren oder erst eine ganz kleine Anzahl in der Mitte des Fleckes (Fall 10), also am Orte, wo zweifellos die Pigmentierung des Epithels zuerst eingesetzt hat. Es tritt uns demnach auch beim umgekehrten Vorgang dieselbe Reihenfolge im Ablauf der Erscheinungen entgegen: Erst das Erscheinen des epithelialen und eine Zeit nachher das des cutanen Pigmentes.

Faßt man das Mengenverhältnis zwischen epithelialem und cutanem Pigment ins Auge, so entdeckt man gewisse Besonderheiten. Ganz allgemein fällt bei Vitiligo die Tatsache auf, daß in der Nähe der Grenze gegen die pigmentlose Haut die Zahl der Chromatophoren ungewöhnlich zunimmt. Die Zunahme erklärt sich nicht nur aus der an dieser Stelle häufigen Vermehrung des epithelialen Pigmentes allein (hyperpigmentierter Saum); wir bemerken sie auch in Fällen, wo dieser

Saum vollkommen fehlt. Dies spricht dafür, daß der Abfluß von Pigment nach der Cutis ein vermehrter ist und vielleicht im Zusammenhang steht mit epithelialen Zellalterationen, deren Ursache in den das Krankheitsbild auslösenden uns unbekannten Faktoren zu sehen ist. Auch Bloch spricht die Ansicht aus, daß das neugebildete Pigment in den pigmentierten Randpartien der Vitiligo von den Epithelzellen weniger festgehalten wird als in der Norm und dadurch in die Cutis abfließt.

In neuerer Zeit wird besonders von französischer Seite versucht, die Pathogenese der Vitiligo mit konkreten, entzündlichen Veränderungen in Verbindung zu setzen. Milian will wiederholt Entwicklung aus luetischen Erythemen beobachtet haben. Die Anschauung erscheint in dieser Fassung einseitig. Für das Vorhandensein eines entzündlichen Vorganges sprechen immerhin histologische Untersuchungen, welche nicht selten in den Randgebieten von Vitiligo das Vorhandensein von unscheinbaren diskreten Entzündungserscheinungen aufdecken.

Zusammenfassung.

Bei der Vitiligo ist der Verlauf der Depigmentierung in Epidermis und Cutis kein gleichzeitiger, sondern die Depigmentierung der Chromatophoren folgt derjenigen der epidermalen Pigmentzellen in einem mehr oder weniger großen Zeitintervall nach. Umgekehrt erscheinen die Chromatophoren dort, wo inmitten von Vitiligoherden neue Pigmentflecken auftreten, nicht sofort, sondern erst nach Ablauf einer gewissen Zeit. Im Gebiet der häufig hyperpigmentierten Ränder der Affektion läßt sich eine ungewöhnlich starke Vermehrung der Chromatophoren feststellen, auch dann, wenn das Epidermispigment nicht vermehrt ist.

Depigmentierungsvorgänge bei Entzündungen.

Zu den entzündlichen Veränderungen der Haut, welche am häufigsten zur Depigmentierung führen, gehören u. a. die Reaktion auf Radiumbestrahlung sowie nach Kohlensäurevereisung.

Depigmentierung nach Radiumbestrahlung.

12. IV. 1918. Pat. A. P. Radiumbestrahlung von 3 gleich intensiv pigmentierten Stellen im Innern eines großen, naeviformen Pigmentflecks.

14 Tage nach der Bestrahlung tritt eine lebhafte Reaktion auf mit Bildung von Blasen und Krusten. Nach Abfallen der Krusten erscheint im Zentrum der bestrahlten Felder eine livide, verdünnte, pigmentlose Epidermis, die sich in der Folge mit einer stark pigmentierten Randzone umgibt. Die bestrahlten Stellen wurden in folgenden Intervallen excidiert:

Am 28. V. 1918. 1. Excision. Sechs Wochen nach der Bestrahlung.

9. IX. 1918. 2. Excision. 5 Monate nach der Bestrahlung.



21. I. 1919. 3. Excision. 9 Monate nach der Bestrahlung.

1. Naevus vor der Bestrahlung: Klinisch tiefbrauner Fleck, histologisch lentigoartiger Pigmentfleck ohne Naevuszellen in der Cutis. Pigmentierung intensiv, vorwiegend in der Basalschicht. Im Papillarkörper ziemlich reichlich Chromatophoren mit grobkörnigem, globösem Pigment.

2. Bestrahlter Naevus nach 6 Wochen: Klinisch pigmentloser Fleck mit intensivem Pigmentsaum.

Histologisch a) Zentrum: Epidermis verbreitert mit großen hypertrophischen Zellen, bis auf ganz vereinzelte Zellgruppen völlig pigmentlos. Papillarkörper z. T. verstrichen, enthält noch eine große Zahl von Chromatophoren, die mit reichlichem, globösem Pigment gefüllt sind und eine kräftige Silberreaktion geben.

b) Periphere Übergangszone: Epithel verbreitert, schwach pigmentiert. In der Cutis sehr reichlich, z. T. massenhaft Chromatophoren mit ungeheurem Pigmentgehalt. Silberreaktion in allen Zellen positiv.

c) Hyperpigmentierter Rand: Epidermis von normaler Breite, maximal pigmentiert. In der Cutis massenhaft Chromatophoren. Silberreaktion in einem Teil der Granula negativ. In der Cutis sieht man unter a und b noch deutlich die Zeichen der abgelaufenen Entzündung, Vermehrung der Bindegewebszellen, Lymphocyteninfiltrate, Gefäßveränderungen. Bei c ist das Integument normal.

Dopareaktion: In der Epidermis kräftig. Fast ausschließlich in Melanoblasten, die z. T. schön zur Darstellung gelangen. Am stärksten reagiert Zone b, etwas schwächer Zone c, in Zone a reagieren nur vereinzelte Zellgruppen, welche natives Pigment in kleineren Mengen führen. In der Cutis zahlreiche Leukocytenschatten (Polyphenoloxydasereaktion).

3. Bestrahlter Naevus nach 5 Monaten: Klinisch atrophischer, depigmentierter Fleck mit dunklem Pigmentsaum. Histologisch:

a) Pigmentfreies Zentrum: die Epidermis atrophisch verdünnt, kaum 3—4 Zellagen breit, Papillarkörper verstrichen, leichte narbige Veränderungen in den obersten Cutisschichten. Pigmentgehalt bis auf ganz vereinzelte pigmentierte Zellgruppen vollständig negativ. Fast in der ganzen Ausdehnung finden sich Chromatophoren, z. T. mehr vereinzelt, z. T. gehäuft. Letzteres besonders in der Nähe der epithelialen Pigmentinseln. Ihr Pigmentgehalt ist nicht sehr groß, das Pigment erscheint ziemlich blaß.

Silberreaktion in allen Körnern positiv.

b) Intensiv pigmentierte Randzone: Epithel von normaler Breite, maximal pigmentiert. Cutis normal, enthält massenhaft Chromatophoren in der papillären und subpapillären Schicht mit sehr reichlichem Pigmentgehalt.

Silberreaktion positiv, in einzelnen Granula negativ.

c) Grenzzone gegen normale pigmentierte Haut. Epithel kräftig pigmentiert, etwas schwächer als bei b. In der Cutis reichlich Chromatophoren.

Silberreaktion positiv, in einzelnen Granula negativ.

Dopareaktion positiv in Zone b und c, negativ in Zone a.

4. Bestrahlter Naevus nach 9 Monaten: Klinisch weißer Fleck mit pigmentiertem Saum. Epitheliales Pigment sehr reichlich in der Randzone, nur vereinzelte pigmenthaltige Zellgruppen in der mittleren Zone. Chromatophoren in der pigmentierten Zone ganz außerordentlich reichlich, fast tumorartiges Infiltrat bildend, häufig auch an Stellen, wo die epitheliale Pigmentierung weniger intensiv ist. Zuweilen sieht man riesenhaft vergrößerte Zellen mit sehr reichlichem Pigmentgehalt. In der pigmentfreien atrophischen Zone nur noch spärliche, pigmentarme Chromatophoren, stellenweise Grüppchen bildend; ihr Pigment blaß, lichtbrechend. Silberreaktion positiv.

Dopareaktion positiv am Rande, negativ im Zentrum.



Zusammenfassung. Im Anschluß an eine Radiumbestrahlung kommt es nach Ablauf einer entzündlichen Reaktion zu einem dauernden Schwund des epithelialen Pigmentes im Zentrum der Felder. Der Rand, wo die Strahlenwirkung eine schwächere war, ist im Gegensatz dazu stark hyperpigmentiert. Diese Hyperpigmentierung dauert in gleicher Intensität monatelang an.

Die Dopareaktion ist im Zentrum negativ, mit Ausnahme vereinzelter, pigmentführender Zellgruppen; an den Rändern ist sie positiv.

Die Chromatophoren zeigen ein von den Pigmentzellen der Epidermis abweichendes Verhalten. Obwohl das Epidermispigment verschwunden ist, trifft man noch 9 Monate nach der Bestrahlung im Zentrum Chromatophoren an, allerdings in sehr stark verminderter Menge und mit relativ geringem Pigmentgehalt. Ihre Zahl ist noch am reichlichsten nach 6 Wochen, spärlicher nach 5 Monaten und am spärlichsten nach 9 Monaten. Im Gegensatz zum Zentrum ist die Zahl der Chromatophoren an den Rändern unter der pigmentierten Epidermis stark vermehrt, außerordentlich viel stärker, als den üblichen Mengenverhältnissen zwischen Cutis- und Epidermispigment entspricht. In den Präparaten von der 6. Woche fällt besonders der enorme Reichtum an Chromatophoren in der seitlichen Übergangszone auf, obwohl dort die Epidermis nur sehr wenig Pigment enthält.

Aus diesen Befunden geht hervor, daß durch Vernichtung der epithelialen Pigmentfunktion durch die Radiumstrahlen die Epidermis pigmentfrei wird. Auch in der Cutis nimmt der Pigmentgehalt allmählich ab. Das Cutispigment verschwindet aber in einem viel langsameren Tempo als das Epidermispigment und überdauert dieses um viele Monate. Im Gegensatz zum Schwund des Pigmentes im Zentrum beobachtet man eine ganz ungewöhnliche Vermehrung des cutanen Pigmentes an den Rändern, welche Hand in Hand geht mit einer Hyperpigmentierung der Epidermis, dieselbe aber quantitativ um vieles übertrifft. Wir müssen daher annehmen, daß an diesem Orte die Pigmentabgabe der hyperpigmentierten Epidermiszellen eine über die Maßen vermehrte ist, vielleicht als der Ausdruck einer latenten Schädigung durch die Bestrahlung.

Auch die relativ beträchtlichen Chromatophorenhäufungen in der Umgebung der in der pigmentlosen Zone noch vorhandenen pigmentierten Epithelinseln sprechen für einen ungewöhnlich starken Pigmentabfluß aus den radiumgeschädigten Epidermiszellen.

Fall H. L. Radiumbestrahlung einer normalen Hautstelle am Unterleib. Nach Ablauf einer bullösen Reaktion hinterbleibt ein pigmentloser atrophischer Fleck mit hyperpigmentiertem Rand.

Excision nach der Bestrahlung: Histologie:



Das scheinbar pigmentlose Zentrum enthält noch vereinzelte Gruppen von epithelialen Pigmentzellen, welche nur schwach pigmentiert sind. In der Cutis, welche keine Entzündungserscheinungen mehr aufweist, liegt eine außerordentlich große Zahl von Chromatophoren in diffuser Verteilung, also ohne besondere Beziehungen zu den epithelialen Pigmentinseln. Der hyperpigmentierte Rand besteht aus 2 Zonen, einer äußeren, die in die normale Haut der Umgebung übergeht und nur spärliche Chromatophoren enthält, und einer inneren, in der Epidermis etwas weniger pigmentierten, in welcher reichlich, stellenweise sogar massenhaft Chromatophoren liegen.

Dieser Fall entspricht vollkommen dem vorhergehenden (Excision nach 6 Wochen): Liegenbleiben der Chromatophoren im Gebiete des pigmentierten Zentrums, massenhafte Vermehrung unterhalb des hyperpigmentierten Randes, eine Vermehrung, deren Extravaganz beim Vergleich mit der angrenzenden normalen und ebenfalls kräftig pigmentierten, aber viel chromatophorenärmeren Haut besonders hervortritt.

Die Vermutung, daß eine verborgene Zellalteration den vermehrten Pigmentabfluß bedingt, wird durch dieses Bild von neuem nahegelegt, obwohl histologisch an den Zellen der Epidermis grobe, pathologisch-anatomische Veränderungen nicht angetroffen werden und ich auf eine Deutung von Gelegenheitsbefunden lieber verzichte. Der reichliche Chromatophorengehalt des pigmentlosen Zentrums spricht dafür, daß im Reaktionsstadium sehr reichlich Pigment in die Cutis gelangt ist.

Depigmentierung nach Kohlensäureschneeapplikation.

Pat. H. G. Behandlung einer mittelkräftig pigmentierten Haut mit Kohlensäureschnee. Nach 24 Stunden beginnen sich die Epidermis und der Papillarkörper abzulösen, nach 48 Stunden besteht eine große Blase.

Excision: Die gesunde Haut enthält Pigment in mittlerer Menge. In der Cutis vereinzelte Chromatophoren. Die Reaktionsstelle zeigt eine blasig abgehobene, z. T. nekrotische Epidermis. Die Cutis ist entzündlich infiltriert, enthält ungefähr dieselbe Anzahl Chromatophoren wie die gesunde Haut. Die Dopareaktion ist positiv in der gesunden Haut, mit Ausnahme eines schmalen, an die Blase angrenzenden Streifens. Der negativ reagierende Streifen weist deutlich die Zeichen einer cellulären Schädigung auf: Ödematisierung des Epithels, schlechte Färbbarkeit der Kerne, Auflockerung der Epidermis-Cutisgrenze.

Nach 3 Wochen ist die Reaktion vollkommen abgeheilt. An Stelle der Blase findet sich ein blaßroter, pigmentloser Fleck mit leicht hyperpigmentierten Rändern.

Excision: Unter der vollständig pigmentlosen, etwas verbreiterten Epidermis im Zentrum des Fleckes finden sich immer noch vereinzelte Chromatophoren wie vor 3 Wochen. Unter der leicht hyperpigmentierten Randzone ist ihre Zahl dagegen stark vermehrt. Die Dopareaktion ist positiv bis unmittelbar an die pigmentlose Zone heran.

Nach 12 Wochen besteht ein atrophischer weißer Fleck mit hellbraunem Pigmentsaum.

Excision: Dem Zentrum entspricht eine pigmentlose, atrophische, papillenlose Epidermis; in ihrer Mitte liegt eine umschriebene Pigmentinsel. In der Cutis noch immer vereinzelte Chromatophoren mit blaß gefärbten, spärlichen Pigmentkörnern. Der pigmentierte Rand weist eine ziemlich kräftig pigmentierte Epidermis auf. In der Cutis finden sich spärliche Chromatophoren, an Zahl bedeutend ge-



ringer als in den Schnitten von der 3. Woche und nicht reichlicher als in der angrenzenden normalen Haut.

Zusammenfassung. Bei Kohlensäureschneeapplikation kommt es zur blasigen Abhebung der Epidermis in toto. Die nachwachsende Epidermis ist pigmentfrei. In der Cutis bleibt das vor dem Eingriff vorhandene Pigment liegen, nimmt aber allmählich an Intensität ab. An den Rändern erscheint vorübergehend im Zusammenhang mit deutlich manifesten Symptomen der Schädigung im Epithel eine Vermehrung der Chromatophoren, welche später trotz andauernder Hyperpigmentierung der Epidermis wieder zurückgeht.

Fall H. G. Pigmentnaevus mit Kohlensäureschnee behandelt. Blasige Abstoßung der Epidermis. Heilung unter Depigmentierung des Zentrums, welches einen leicht schiefergrauen Ton aufweist.

Excision nach 5 Wochen. Es handelt sich um einen rein hyperpigmentierten Fleck ohne Naevuszellen. Im Bereiche des Zentrums ist die Epidermis etwas verdickt und schwach pigmentiert. Die Pigmentierung betrifft ausschließlich reich verzweigte Melanoblasten, welche schon in den Nativschnitten als solche zu erkennen sind. In der Cutis liegt noch das gesamte Chromatophorenmaterial wie vor der Behandlung. Ein zum Vergleich excidierter Naevus derselben Pat. bot in der Cutis dasselbe Bild dar. Auch die der normalen Haut entsprechenden Ränder der Epidermis sind im Schnitt fast vollständig pigmentlos; in der Cutis liegen spärliche Chromatophoren.

Dopareaktion im Zentrum in den Melanoblasten sehr stark positiv. Die Reaktion steht in gar keinem Verhältnis zum geringen Pigmentgehalt und spricht dafür, daß die Oxydase erst seit kurzem in Tätigkeit ist, so daß die Pigmentbildung noch keinen hohen Grad erreicht hat.

Zusammenfassung. 5 Wochen nach der Kohlensäureschneebehandlung eines naevoiden Pigmentfleckes findet sich in der Cutis ein reichliches Chromatophoreninfiltrat als Überbleibsel der früheren Pigmentierung. Die Epidermis ist annähernd pigmentlos, bis auf eine Anzahl von Melanoblasten, welche anscheinend erst seit kurzem wieder in Pigmentaktion getreten sind.

Da bei der Kohlensäureschneebehandlung die Epidermis zumeist in toto als Blase abgeworfen wird, so kommt es nicht zu einem „Abfluß" von Pigment, d. i. zu einer Vermehrung der Chromatophoren. Diese bleiben in der vor der Behandlung vorhandenen Menge liegen und überdauern den Eingriff um längere Zeit. An den Rändern, wo die Schädigung eine geringere war, antwortet die Epidermis mit einer Hyperpigmentierung. Ein vermehrter Pigmentabfluß in die Cutis findet aber im Gegensatz zur Radiumhaut nicht statt, oder nur am Anfang in einem Momente, wo noch zahlreiche Zellen eine deutliche, aber rasch vorübergehende Schädigung aufweisen.

Wir können schon aus diesen wenigen Beispielen (Tab. S. 376) ersehen, daß auch in den Narben dieselben Verhältnisse im Verhalten der Chromatophoren angetroffen werden. In frischen Narben, deren Alter bloß Wochen oder Monate beträgt, finden sich noch Pigmentzellen in der



Pigmentverhältnisse in Narben.

	Epidermis	Cutis	Dopareaktion
1. Circa 2 Monate alte Narbe nach Pyrogallolbehandlung eines Lupus auf der linken Wange.			
a) Livides pigmentloses Zentrum. . . .	—	+	—
b) Brauner Pigmenthof (erst in den letzten Wochen entstanden)	+ + +	(+) nur ganz vereinzelte pigmentarme Exemplare	+ +
2. Frische Verbrennungsnarbe einer pigmentreichen Haut im Nacken.			
a) Bläulich livides, pigmentloses Zentrum	—	+ + +	—
b) Pigmentierte Umgebung	+ +	+ + +	—
3. Mehrere Jahre alte, tertiär luetische Narbe mit pigmentiertem, braunem Rand.			
a) Weißes, atrophisches Zentrum . . .	—	—	—
b) Tiefbrauner Pigmenthof mit ebenfalls noch atrophischer Epidermis	+ + +	+ +	+ +
c) Normale Haut	+	(+)	(+)
4. Mehrere Jahre alte Röntgenatrophie mit fleckförmigen Hyper- und Depigmentierungen.			
a) Pigmentlose Flecke	—	—	—
b) Pigmentierte Flecke	+ +	+ +	—

Cutis mit spärlichen, blaßgefärbten Pigmentkörnern bei vollständiger Abwesenheit von Pigment in der Epidermis. In älteren Narben sind diese Zellen verschwunden. Die Verhältnisse entsprechen vollständig denjenigen in frischen und alten Vitiligoflecken. Ich möchte betonen. daß ich diese 4 Fälle angeführt habe, um das Verhalten der Narben im allgemeinen zu illustrieren; ich bin mir aber bewußt, daß eine Auffassung der Narben als eine einheitliche pathologische Veränderung nicht zulässig ist, und daß gerade im Hinblick auf die Besonderheiten des Pigmentstoffwechsels die Pathogenese der Narbenbildung (z. B. Strahlenwirkung im Gegensatz zu Trauma) von ausschlaggebender Bedeutung sein kann. Ich werde noch darauf zurückkommen.

Depigmentierung bei einer Reihe von entzündlichen Hautdermatosen.

1. Lichen ruber planus. Excision einer mehrere Wochen alten Efflorescenz am Rande eines größeren Herdes am Oberschenkel. Die Affektion zeigte bisher keine klinisch erkennbare Neigung zur Pigmentierung.



a) normale Haut; sehr schwach pigmentiert, in der Cutis spärliche Chromatophoren.

b) Papel, für Lichen ruber planus charakteristische Veränderungen, Akanthose, fleckförmige Granulose, starkes Ödem des Papillarkörpers mit massivem Lymphocyteninfiltrat, Auflockerung der Basalschicht mit Degenerationserscheinungen an zahlreichen Zellen. Im Epithel wenig Pigment, ungefähr in gleicher Menge wie in der normalen Haut. Keine Hyperpigmentation am Rande. In der Cutis massenhaft reich mit Pigment beladene Chromatophoren. Silberreaktion positiv, Eisenreaktion negativ.

Schlußfolgerung: Obwohl die Zeichen einer Hyperpigmentierung fehlen, besteht als Folge einer durch den Krankheitsprozeß bedingten Zellschädigung vermehrter Abfluß von der Epidermis in die Cutis, so daß dort Pigment in reichlicher Menge zur Resorption gelangt.

2. Lichen ruber verrucosus. Alter chronischer Herd, stark prominierende blaurote, hyperkeratotische Papel mit intensiv pigmentiertem Rand.

Histologischer Befund: Mächtig akanthotische Epidermis, starke Hyperkeratose. Während die Hauptpartie des Herdes pigmentfrei ist, zeigen die Ränder eine zunehmende Pigmentierung, welche beim Übergang ins Gesunde ihr Maximum erreicht. Chromatophoren finden sich in mittlerer Menge unter der normalen Haut, zahlreicher in der hyperpigmentierten Zone, in außerordentlich großer Menge einwärts davon, trotz des hier abnehmenden Pigmentgehaltes in der Epidermis. Noch weiter nach dem Zentrum der Papel findet man zerstreute Chromatophoren, welche bereits unter völlig pigmentloser Haut liegen. In den mittleren Partien der Papel ist auch die Cutis frei von Pigment.

Die Dopareaktion ist kräftig in der normalen Haut und in der hyperpigmentierten Zone, sehr schwach bis negativ einwärts davon, auch dort, wo die Epidermis noch pigmenthaltig ist.

Schlußfolgerung: Die Pigmentierung am Rande der Efflorescenz ist keine stationäre, sondern sie verschiebt sich entsprechend der Ausdehnung des Krankheitsprozesses peripherwärts. Dafür spricht erstens die negative Dopareaktion im innersten noch pigmentierten Bezirk der Epidermis als Zeichen des Erlöschens der Oxydasefunktion an diesem Orte und zweitens das Vorhandensein von Chromatophorenhaufen unter bereits pigmentloser Epidermis (ähnlich wie bei Vitiligo). Sehr auffallend ist die außerordentliche Vermehrung der Chromatophoren am Rande der Papel und selbst noch ein Stück weit einwärts davon als Zeichen wiederum einer außerordentlich vermehrten Pigmentabfuhr aus pathologisch veränderter Epidermis.

Derselbe Herd mehrere Wochen nach einer kräftigen Röntgenbestrahlung: Die Papel ist merklich abgeflacht. Die Randpigmentierung hat noch eine weitere Steigerung erfahren.

Excision: Massive Pigmentierung der Epidermis in der an die Papel angrenzenden Hautzone. Schwächere zu beiden Seiten. Die Zahl der Chromatophoren hat an allen Stellen noch erheblich zugenommen. Ihr Maximum befindet sich in den Randpartien des Krankheitsherdes, also wiederum einwärts von der am stärksten pigmentierten Epidermiszone. Hier ist die Cutis bis in ihr oberstes Drittel hinab mit Pigmentzellen ganz übersät, so daß diese sogar mit den Infiltratzellen in Konkurrenz treten.

Die Dopareaktion ist dem Pigmentgehalt entsprechend sehr kräftig an allen pigmentierten Stellen.

Wir sehen somit als Folge einer Röntgenbestrahlung eine weitere, exzessive Pigmentbildung in der Epidermis, verbunden mit einer enormen Vermehrung der Chromatophoren der Cutis, und zwar fast ausschließlich und in außerordentlich hohem Grade im pigmentierten Bereich des Krankheitsherdes und nicht in dem daran anstoßenden, in der Epidermis viel stärker pigmentierten rel. intakten Randgebiet.

3. Psoriasis vulgaris: Frische, etwa 14 Tage alte Efflorescenzen auf kräftig pigmentierter Haut. Brünettes Individuum.

Excision: Histologisch enthält die normale Haut sehr reichlich Epidermispigment und in der Cutis eine relativ geringe Zahl von Chromatophoren. Die Papel, welche die für eine Psoriasis charakteristische Veränderung zeigt (Akanthose, Parakeratose, leichtes Ödem des Papillarkörpers), weist in der Basalschicht nur einen sehr geringen Grad von Pigment auf. Die Dopareaktion ist dagegen noch deutlich positiv, nur wenig schwächer als in der normalen Haut. Dies spricht dafür, daß die Pigmentaktion noch im Gange ist. In der Cutis liegt eine reichliche Menge von Chromatophoren, mindestens drei- bis viermal soviel wie in der gesunden Haut.

Silberreaktion positiv in einem Teil der Granula, Eisenreaktion negativ.

Schlußfolgerung. Durch die entzündliche Veränderung in der Psoriasispapel kommt es zu einer vermehrten Abgabe von Pigment im Vergleich zur normalen Haut. Die Folge davon ist eine Häufung von Chromatophoren unter dem scheinbar pigmentarmen Epithel.

4. Lichen ruber planus. Typische Lichenpapel mit bräunlichem Pigmentsaum. Histologisch charakteristisches Bild. Hypertrophie und stellenweise Homogenisation der Epidermiszellen, fleckenweise Granulose. In der Cutis massives Lymphocytenfiltrat mit scharfer Begrenzung nach unten.

In der Basalschicht spärliche Mengen von Pigment, viel reichlicher in der angrenzenden normalen Haut, welche kräftig braun erscheint. In der Cutis im ganzen Bereich der Papille massenhaft Chromatophoren (30—50, gegenüber 3—6 in der normalen hyperpigmentierten Haut).

Silberreaktion positiv in der Mehrzahl der Granula, Eisenreaktion negativ.

Schlußfolgerung. Die epidermale Pigmenttätigkeit ist im Bereiche der Lichenpapel nicht erloschen. Der krankhafte Zustand der Zellen hat aber eine stark vermehrte Abgabe von Pigment zur Folge; der Chromatophorengehalt ist darum im Krankheitsherd ungewöhnlich gesteigert, trotz der scheinbar geringen Pigmentierung der Epidermiszellen.

5. Exfoliierende Erythrodermie nach Ekzem. Klinisch diffuse Rötung, Infiltration und Schuppung der Haut. Histologisch: Epidermis stellenweise verbreitert, stellenweise verschmälert, Papillen abgeflacht, fleckweise Parakeratose und Hyperkeratose. Die Zellen der Basalschicht und des Rete z. T. normal, z. T. deutlich verändert ödematisiert mit vakuolär degenerierten oder pyknotischen Kernen. In der Basalschicht findet sich nur wenig Pigment in prachtvollen, selbst in den gefärbten Schnitten gut zu erkennenden Melanoblasten.



In der Cutis besteht Ödem des Papillarkörpers und ein reichliches Lymphocyteninfiltrat. Die Zahl der Chromatophoren ist außerordentlich vermehrt, sie beträgt 20 bis 30 pro Immersionsgesichtsfeld.

Schlußfolgerung. Durch die chronische Entzündung ist trotz der deutlich erkennbaren Schädigung der Epidermis die Pigmentbildung nicht vernichtet worden, doch besteht als Folge dieses Zustandes eine außerordentlich vermehrte Abfuhr von Pigment nach der Cutis. Die Hauptmenge des Pigmentes gelangt dadurch in die Cutis.

6. Primäraffekt am Penis: Klinisch charakteristisches Bild der Initialsklerose. Bei der Excision wurde der Schnitt tangential an den Rand der Papel geführt, so daß zu beiden Seiten normale Haut und im Zentrum die infiltrierten aber noch nicht ulcerierten Randzonen des Primäraffekts liegen.

Histologisch typisches Bild. Massive Plasmazelleninfiltration der Cutis. Epidermis aufgelockert, ödematös, von Wanderzellen durchsetzt. Pigmenttätigkeit noch nicht völlig erloschen. Epidermales Pigment an den Rändern relativ reichlich, im Zentrum nur spurweise vorhanden. Dopareaktion dementsprechend an den Rändern stärker, im Zentrum noch andeutungsweise positiv. Chromatophoren an den Rändern ziemlich zahlreich (10—15 pro Gesichtsfeld), im Zentrum noch reichlicher (ca. 20—30).

Schlußfolgerung. Die entzündlich geschädigte Epidermis bildet noch Pigment. Dabei geht aber ein großer Teil desselben an die Cutis verloren.

Aus den mitgeteilten Befunden der Pigmentalteration bei entzündlichen Dermatosen, welche nur isolierte Beispiele darstellen, läßt sich wohl mit Sicherheit annehmen, daß die im Krankheitsherd beobachtete oft sehr starke Vermehrung der Chromatophoren mit dem Krankheitsprozeß in ursächlichem Zusammenhang steht. Wenn wir für das Freiwerden von Pigment eine Schädigung der pigmentführenden Zellen angenommen haben, so finden wir gerade in den Verhältnissen bei Entzündungen eine Bestätigung dafür. Wir sehen nämlich, daß dort, wo die epidermale Pigmentfunktion unter der Einwirkung der Krankheit nicht vollständig sistiert, ja gelegentlich sogar eine Steigerung erfährt, eine außerordentlich starke Vermehrung der Chromatophoren in der Cutis stattfindet, welche durchaus nicht den Mengenverhältnissen entspricht, wie wir sie in der normalen Haut anzutreffen gewohnt sind. Man kann diese Erscheinung nicht anders deuten, als durch die Annahme, daß die pathologisch geschädigten Zellen ihr Pigment viel weniger leicht festzuhalten vermögen, und dasselbe darum in vermehrter Menge in die Cutis abgegeben wird.

Es ist interessant, daß seinerzeit (1892) schon Jadassohn auf diese Eigentümlichkeit in den Pigmentierungsverhältnissen aufmerksam gemacht hat. Jadassohn sagt darüber folgendes: „Solange nämlich die Entzündung (bei Pityriasis rubra) fortbesteht, so lange bilden sich zwar in der Cutis immer wieder Pigmentmassen, dieselben werden aber



nicht oder in auffallend geringem Maße in die Epidermis transportiert. Das läßt sich bei Papeln, die in Hyperpigmentierung übergehen, ebensogut konstatieren, wie bei der Psoriasis, wie beim Lupus erythematodes, bei dem ich recht reichlich Pigment im Papillarkörper gefunden habe, und bei seborrhoischem Ekzem.“ Ich zitiere den Autor wörtlich, weil in seinen Angaben eine völlige Bestätigung meiner eigenen Befunde liegt. Jadassohn stand allerdings damals auf einem gänzlich verschiedenen Standpunkt. Die Auffassung Ehrmanns teilend, daß der Ursprung des Epidermispigmentes in der Cutis gelegen sei, betrachtete Jadassohn die bei Entzündungen erfolgende Häufung der Chromatophoren als das Zeichen dafür, daß die geschädigte Epidermis zur Aufnahme von Pigment nicht imstande sei, was eine Art Pigmentstauung in der Cutis, ja selbst eine Rückstauung in die Lymphdrüsen zur Folge habe. Jadassohn fährt in seiner Arbeit wörtlich weiter: „In allen diesen Fällen findet trotz reichlicher Ansammlung von Pigment im Papillarkörper keine Übertragung in das Epithel statt; dagegen macht sich eine solche sehr vielfach nach Ablauf der Entzündung geltend.“ Auch diese Bemerkung entspricht einer vollkommen richtigen Beobachtung. Betrachtet man nämlich die Verhältnisse im Heilungsstadium gewisser Affektionen, welche mit einer lebhaften Pigmentierung einhergehen, so kann man feststellen, daß in der Epidermis reichlich Pigment, in der Cutis dagegen nur spärlich oder gar kein Pigment liegt. Die Deutung, die wir und wohl auch Jadassohn heute dieser Erscheinung geben, ist allerdings der in den zitierten Worten enthaltenen vollkommen entgegengesetzt.

Als Beispiele führe ich folgende Fälle an:

1. Pat. S. Abheilende, seit kurzer Zeit in lebhafter Pigmentation begriffene Excoriation bei Scabies.

Histologie: Epidermis etwas verbreitert, Zellen normal, überall gut gefärbt. In der Cutis liegen noch die Reste eines zelligen Infiltrates. In der Basalschicht besteht eine sehr intensive Pigmentierung sämtlicher Zellen, worunter auch verzweigte Melanoblastenfiguren zu erkennen sind. In der Cutis keine Spur von Pigment mit Ausnahme ganz vereinzelter Zellen mit spärlichen Granulis.

Hier hat also in einer wieder gesundeten Epidermis als das Zeichen einer kräftigen Regeneration ein intensiver Pigmentationsprozeß eingesetzt, der klinisch schon ca. 14 Tage lang besteht, ohne im mindesten zu einer nennenswerten Pigmentierung der Cutis zu führen. Man hat entschieden den Eindruck, daß nicht allein die relativ kurze Zeit seit Bestehen der Pigmentierung die Schuld daran trage, sondern vielmehr der normale Zustand der Epidermiszellen: Die Bedingungen für das Zustandekommen eines Pigmentabflusses sind in diesem Falle ungünstige.

2. Pat. R. Ausgedehntes Salvarsanexanthem im Abheilungsstadium.



Haut noch leicht infiltriert und etwas schuppend, Oberfläche intakt.

Histologie: Die Epidermis zeigt nur noch unbedeutende Veränderungen, stellenweise parakeratotische Schuppenauflagerung und vereinzelte Wanderzellen. In der Cutis besteht noch ein sehr massives Infiltrat von Lymphocyten und Plasmazellen. In der Epidermis ist eine intensive Pigmentierung im Gang, welche ausschließlich auf das System der Melanoblasten beschränkt ist. Diese bilden ein schon in ungefärbten Schnitten deutlich erkennbares, mäandrisches Geflecht reichlich verzweigter, intensiv pigmentierter, dendritischer Zellen. In der Cutis findet sich keine Spur von Pigment.

Dieser Fall ist das Analogon zum Vorhergehenden und spricht dafür, daß eine Pigmentierung im Ausheilungsstadium einer Affektion nicht oder nicht notwendigerweise zur Chromatophorenbildung führt, weil das Moment der Zellschädigung in den Hintergrund getreten ist. Daß in diesem besonderen Falle eine junge Pigmentierung vorliegt, das dürfen wir aus dem reichen Auftreten schön entwickelter Melanoblasten schließen, eine Erscheinung, welche beim Menschen fast ausschließlich im Zusammenhang mit reparativen oder proliferativen (spitzes Kondylom) Prozessen beobachtet wird, während sie beim Tier häufig zum normalen Bilde gehört.

Die Verhältnisse der Chromatophorenpigmentierung bei Belichtung.

Ein sehr beliebtes Objekt zum Studium der Pigmentierungs- und Depigmentierungserscheinungen ist die sonnenbestrahlte Haut. Die schon vor Jahren von Grund, sowie von Meirowsky und seinem Schüler Helmich und neuerdings von Meyer ausgeführten Untersuchungen wurden an sonnenbelichteter Kaninchenhaut angestellt.

Trotzdem bildet gerade die Lichtpigmentierung ein Problem, dessen Lösung größere Schwierigkeiten bereitet, als man auf den ersten Blick erwartet. Die Schwierigkeiten liegen hauptsächlich darin begründet, daß im Verhalten der Haut große individuelle Verschiedenheiten bestehen, und daß ferner der Entzündungs- oder sagen wir lieber Schädigungsgrad der Zellen für das Zustandekommen der Chromatophorenpigmentierung eine sehr wesentliche Rolle spielt. Dies lehren folgende Beispiele:

1. Fall. Pat. H. L., in Behandlung wegen Tuberkuliden. Im Anschluß an eine Reihe kräftiger Sonnenbestrahlungen erscheint ein kräftiges Lichterythem mit starker Rötung, Schwellung und nachfolgender Abschuppung der Haut. 8 Tage nach der Insolation ist die Haut tief dunkelbraun pigmentiert.

Excision: Epidermis maximal pigmentiert, nicht nur an ihrer Basis, sondern bis hinauf in die obersten Lamellen der Hornschicht.

Dopareaktion: Sehr stark, bandförmig, unter Darstellung prachtvoller Melanoblasten.

Im Papillarkörper massenhaft Aussaat von Chromatophoren. Die Pigmentzellen dringen häufig in Begleitung von Gefäßzügen bis tief in das Stratum reticulare hinab. Die oberflächlichen Chromatophoren sind weitaus am stärksten



pigmentiert und enthalten das oft sehr grobschollige Pigment in einem tief gelbbraunen Farbenton. Mit wachsender Entfernung von der Oberfläche werden die Zellen pigmentärmer, das Pigment blasser, stärker lichtbrechend.

Silberreaktion: Nur in einem relativ geringen Teil der Granula positiv fast ausschließlich in den obersten Lagen des Papillarkörpers, während die nicht reagierenden Granula im ganzen Ausbreitungsbezirk der Chromatophoren zu finden sind.

Resultat: Der histologische Befund ergibt, daß in der Epidermis eine sehr intensive Pigmentierung im Gange ist, so daß sogar reichlich Pigment auf dem Wege nach oben, d. h. mit der Hornschicht abgestoßen wird, ein Vorgang, der in der menschlichen Haut — wenigstens in dieser Stärke — zu den Seltenheiten gehört. Ein großer Teil des Pigmentes ist auch nach der Cutis abgewandert.

Die Silberreaktion wirft ein interessantes Licht auf die Verhältnisse. Wir haben weiter oben gesehen, daß frisch in Bindegewebszellen aufgenommenes Pigment die Silberreaktion nicht gibt. Diese Eigenschaft gewinnt das Pigment erst nach längerer Lagerung in der Zelle. Durch Vorbehandlung mit Alkalien kann man in vorher negativ reagierenden Granula eine positive Reaktion erzielen. Dies gelang auch im vorliegenden Fall mit Leichtigkeit.

Wir dürfen hieraus den Schluß ziehen, daß diejenigen Granula, welche spontan positive Silberreaktion geben, den älteren Pigmentelementen entsprechen, während alle jene Granula, welche negativ reagieren, frisch in die Zelle aufgenommenes Material darstellen. Der große Reichtum an jungem Pigment und die Art und Weise, wie es über ein breites Feld weit in die Cutis hinein ausgestreut ist, spricht mit Deutlichkeit dafür, daß vor kurzer Zeit ein sehr lebhafter Pigmentausfluß aus der Epidermis in die Cutis stattgefunden haben muß. Der Zusammenhang dieser Pigmentüberschwemmung der Cutis mit der entzündlichen Lichtreaktion liegt auf der Hand.

Das spärliche silberpositive Pigment stellt den Pigmentgehalt der Chromatophoren vor der Sonnenbelichtung dar.

2. Fall. H. M., in Behandlung wegen Lupus vulgaris. Bestrahlung eines normalen Hautfeldes am rechten Oberschenkel täglich mit der Quarzlampe durch drei Monate hindurch. Die Intensität wurde derart abgestuft und in sorgfältigster Weise gesteigert, daß eine entzündliche Reaktion vermieden wurde. Da der Oberschenkel in der Regel nur spärlich Chromatophoren enthält, im Vergleich beispielsweise zur Rückenhaut, so erschien mir diese Stelle zum Versuche besonders geeignet.

Nach 3 Monaten war die Haut kräftig braun pigmentiert und sah im übrigen normal aus. Es wurde eine Excision vorgenommen, welche zur Hälfte im bestrahlten, zur Hälfte im unbestrahlten Gebiete lag.

Histologie: Nicht bestrahlte Haut. In der Epidermis sehr spärlicher Pigmentgehalt, fast ausschließlich in der Basalschicht. Dopareaktion schwach fleckförmig (zerstreute Melanoblastenschatten). In der Cutis ganz außerordentlich spärliche Chromatophoren (in jedem Gesichtsfeld bei Immersion eine Zelle).



Bestrahlte Haut: Pigmentgehalt in der Epidermis bedeutend vermehrt, einer kräftigen Hautpigmentierung entsprechend, fast ausschließlich auf die Basalschicht beschränkt. In den höheren Schichten finden sich nur spärliche Körnchen, auch in der Hornschicht. Dopareaktion kräftig, zahlreiche Melanoblasten.

In der Cutis ist die Zahl der Chromatophoren nicht vermehrt, immer noch ca. 1 pro Gesichtsfeld. Keine Spur von entzündlichen Erscheinungen.

Resultat: Trotz der kräftigen und schon seit Wochen andauernden Vermehrung des epithelialen Pigmentes läßt sich keine nennenswerte Vermehrung der Chromatophoren feststellen. Entzündliche Reaktionen sind im Laufe der Bestrahlungen nicht aufgetreten.

Es wurden nun in Fortsetzung des Versuches eine Reihe intensiverer Bestrahlungen verabfolgt, in der Absicht, leicht entzündliche Reaktionen zu erzeugen. Dies gelang nicht, da die Haut durch ihren Pigmentgehalt schon einen hohen Grad von Unempfindlichkeit erreicht hatte, der auch mit der Steigerung der Dosis, welche am Schlusse sehr beträchtlich war, Schritt halten konnte. Die Pigmentierung nahm dabei noch weiter zu und hatte nach Verlauf von 14 Tagen einen tiefbraunen Farbenton erreicht.

Excision aus pigmentierter und normaler Haut.

Histologie: Normale Haut wie oben.

Bestrahlte Haut: Epidermis sehr intensiv pigmentiert, immer noch vorwiegend basal, in schwächerem Grade bis in die Hornschicht. Letztere enthält stellenweise ziemlich reichlich Pigmentkörner. Dopareaktion: Maximal positiv, tiefschwarzes Band, innerhalb dessen Einzelheiten fast nicht mehr erkannt werden können.

Cutis: Die Zahl der Chromatophoren hat nur ganz wenig zugenommen (ca. 2—3 pro Gesichtsfeld), muß also immer noch als eine sehr geringe bezeichnet werden und steht in gar keinem Verhältnis zum Pigmentgehalt der Epidermis.

Es war demnach in dem vorliegenden Falle trotz intensiven Bestrahlungen nicht gelungen, einen nennenswerten Abfluß von Pigment nach der Cutis zu erzeugen. Entzündliche Reaktionen waren im Verlauf der Lichtbehandlung nicht aufgetreten. Um das gewollte Resultat mit größerer Sicherheit zu erreichen, wurde nun zur Radiumbestrahlung übergegangen. Dosierung wie im Fall L. L.

Drei Wochen nach der Bestrahlung Dermatitis mit Blasen- und Krustenbildung. Abheilung mit glattem, pigmentlosem Fleck, an dessen Rand sich allmählich ein Pigmentsaum entwickelt.

Excision dieser Radiumstelle sowie Partien der früher quarzbestrahlten und nichtbestrahlten Haut. Die Epidermis ist im Gebiete des hellen Fleckes etwas verdickt und bis auf vereinzelte, isolierte Zellinseln vollkommen pigmentfrei. Beim Übergang in die normale Haut setzt eine intensive Pigmentierung ein, welche rasch maximal wird und bis hinauf ins Stratum corneum reicht, in welchem feinstes staubförmiges Pigment in reichlicher Menge liegt.

In der Cutis finden sich noch die Überreste der stattgehabten Entzündung in Form zelliger, perivasculärer Infiltrate. Sehr charakteristisch ist Zahl und Verteilung der Chromatophoren. Dieselben sind unterhalb der pigment-



losen Epidermis außerordentlich reichlich, besonders in der Nähe der Randpartie, aber auch im Zentrum. Jener Randteil, in welchem die Epidermis zwar bereits pigmentiert, aber noch verbreitert und hypertrophisch erscheint, weist ebenfalls noch reichliche Chromatophoren auf. In der daran anstoßenden, intensiven Pigmentzone, in welcher die Epidermis normales Aussehen hat, finden sich nur noch ganz außerordentlich spärliche Pigmentzellen, kaum reichlicher, wie sie in den früheren Schnitten angetroffen wurden.

Das Chromatophorenpigment ist auffallend grobschollig. Freies Pigment ist nicht anzutreffen.

Die Dopareaktion ist stark positiv im pigmentierten Randsaum, schwächer in der daran anstoßenden normalen Haut. In der pigmentfreien Zone finden sich entsprechend der Lage der Pigmentinseln einzelne Gruppen von stark reagierenden dendritischen Melanoblasten.

Eisenreaktion in den Pigmentkörnern überall negativ.

Die Excisionen aus früher bestrahlter und nichtbestrahlter Haut zeigen in der Cutis nur ganz vereinzelte Chromatophoren, ungefähr so viel wie früher.

Schlußfolgerung: Das Ergebnis dieses Versuches ist folgendes: Durch wiederholte Belichtung unter Vermeidung entzündlicher Reaktionen kommt es zu einer intensiven Pigmentierung der Haut. Eine Vermehrung der Chromatophoren in der Cutis findet nicht statt und selbst lange nach Ablauf des Pigmentierungsvorganges, nachdem die Epidermis wieder zu ihrem früheren Pigmentgehalt zurückgekehrt ist, bleibt die Cutis fast frei von Pigment.

Die Verhältnisse ändern sich erst durch die Radiumbestrahlung. Diese hat eine tiefgreifende Veränderung der Epidermiszellen zur Folge, welche im Gegensatz zur Lichtreaktion nicht sofort einsetzt, sondern allmählich sich entwickelt und lange anhält. Durch die starke Schädigung der Epidermis kommt es zu einem massenweisen Austritt von Pigment, und als Folge davon erscheinen in der Cutis Chromatophoren in großer Zahl. Im Moment der Untersuchung ist die Epidermis im Zentrum pigmentfrei, die Cutis dagegen noch stark pigmentiert.

Wir sehen, daß es demnach doch gelingt, auch dann noch eine cutane Pigmentierung zu erzeugen, wenn in der Haut die Neigung dafür nur sehr gering vorhanden ist. Das Moment aber, welches zur Pigmentierung der Cutis geführt hat, ist hier unzweifelhaft die schwere Schädigung, welche durch die Bestrahlung die Epidermiszellen getroffen hat.

Es ist klar, daß durch diese wenigen Beispiele die Verhältnisse der Pigmentabfuhr bei Lichtreaktion der Haut noch nicht genügend geklärt sind, und noch weitere an Einzelfällen durchgeführte Studien notwendig sind.

Soviel läßt sich aber schon aus den wenigen Beobachtungen feststellen:

1. Die Vermehrung der Chromatophoren ist keine notwendige Folgeerscheinung der Lichtreaktion. Trotz intensiver Pigmentierung der Epidermis und auch in der Periode



der daran anschließenden Depigmentierung braucht es nicht zu einem Pigmentabfluß nach der Cutis zu kommen.

2. Die Neigung zum Pigmentabfluß ist großen individuellen Schwankungen unterworfen.

3. In Fällen, wo die Neigung zum Pigmentabfluß gering ist, kann dieser doch durch geeignete Mittel (Radiumbestrahlung) erzwungen werden.

4. Der Pigmentabfluß wird durch Entzündungsvorgänge bei der Reaktion gefördert.

5. Die Integrität der Zelle steht in umgekehrtem Verhältnis zur Pigmentabfuhr.

Das Verhalten der Chromatophoren bei Röntgenbestrahlung.

Im Anschluß an die Verhältnisse der Lichtwirkung wollen wir noch kurz den Einfluß der Röntgenstrahlen ins Auge fassen. Die Wirkung der Röntgenstrahlen zeigt mit derjenigen der Lichtstrahlen eine gewisse, auf der physikalischen Verwandtschaft beider Strahlungen beruhende Ähnlichkeit. Allein der Unterschied ist doch ein großer und dadurch bedingt, daß die Wirkung der Röntgenstrahlen wie beim Radium eine viel tiefgreifendere und anhaltendere ist und darum Veränderungen zur Folge hat, welche selbst nach sehr langer Zeit noch einen gewissen pathologischen Zustand am Reaktionsorte verraten. Wir haben schon bei Anlaß der Depigmentierungsvorgänge nach Radiumbestrahlung gesehen, daß bei ihr eine außerordentlich starke Vermehrung der Chromatophoren stattfindet, eine Vermehrung, die im Vergleich zu anderen Pigmentierungs- und Depigmentierungsprozessen ihresgleichen sucht. Dasselbe ist auch bei der Röntgenreaktion der Fall.

1. Fall. Pat. H. P.: Bestrahlung eines Aknekeloids im Nacken. 14 Tage nach der Bestrahlung tritt eine diffuse Rötung und Schwellung im Bereiche des Bestrahlungsfeldes auf.

Excision am Rande des Bestrahlungsfeldes mit Einschluß nicht bestrahlter Haut.

Histologie: Nicht bestrahlte Haut. In der Epidermis mittlerer Pigmentgehalt. Dopareaktion kräftig. Spärliche Chromatophoren in der Tiefe.

Bestrahlte Haut: Epidermis verbreitert, Zellen angeschwollen, einzelne vakuolisiert, Färbbarkeit herabgesetzt; im ganzen noch relativ wenig hervortretende Veränderungen. Pigmentgehalt sehr spärlich, Dopareaktion schwach positiv, schwächer als in der nicht bestrahlten Haut. Im Papillarkörper leichtes Ödem und auffallend reichlich Chromatophoren, deren Menge diejenige der normalen Haut um das Mehrfache übertrifft. Eisenreaktion negativ.

Silberreaktion nur in vereinzelten Granula positiv, in den übrigen schwach positiv bis negativ.

Der vorliegende Fall entspricht einem relativ frühen Zustand im Reaktionsablauf. Die klinischen Erscheinungen sind erst seit einem



Tage deutlich aufgetreten. Trotzdem sprechen die histologischen Veränderungen dafür, daß wohl schon länger diskrete Veränderungen an den Zellen bestanden haben müssen. Der Pigmentgehalt der Epidermis ist ein relativ spärlicher, die Dopareaktion ist am Erlöschen. Am auffallendsten ist die starke Vermehrung der Chromatophoren, welche anzeigt, daß schon seit einiger Zeit eine Zellalteration in den Epidermiszellen besteht, als deren Folge eine vermehrte Abgabe von Pigment an die Cutis stattgefunden hat.

2. Fall. A. P.: Röntgenbestrahlung eines normalen Hautfeldes am linken Oberschenkel. In der Folge Erythem mit anschließender Pigmentierung. Nach zwei Jahren besteht noch immer ein bräunlicher Pigmentfleck. Excision.

Histologie: Epidermis noch ziemlich kräftig pigmentiert, von normaler Breite, mit anscheinend normalen Zellen. In der Cutis auffallend zahlreiche, kräftig pigmentierte Chromatophoren, viel reichlicher als man es dem Pigmentgehalt der Epidermis nach erwarten würde. In der angrenzenden normalen Haut findet sich in der Epidermis nur spärlich, in der Cutis fast gar kein Pigment.

Dieser Fall beweist, daß auch Jahre nach der Bestrahlung die Integrität der Epidermiszellen noch nicht hergestellt ist, was sich sowohl in der noch immer erhöhten Bildung als auch in der vermehrten Abgabe von Pigment dokumentiert.

3. Fall. B.: Röntgenbestrahlung der Kinngegend wegen Tumor. Im Anschluß daran Radiodermitis mit totalem Haarausfall. Excision mehrere Monate nach der Bestrahlung.

Histologie: Epidermis verschmälert, deutlich atrophisch, in der Basalschicht ziemlich kräftig pigmentiert. In der Cutis liegen sehr zahlreiche Chromatophoren mit reichlichem Pigment. In den Schnitten fallen eigentümliche, herdförmige, massive Pigmenteinlagerungen in der Tiefe der Cutis auf. Es handelt sich um infiltratartige Haufen pigmentierter Bindegewebszellen, welche die letzten völlig pigmentfreien Überreste der epithelialen Haarbälge umgeben. Das Pigment in den Zellen ist z. T. schollig, z. T. stäbchenförmig.

Silberreaktion: Fast in allen Pigmentkörnern stark positiv

Dopareaktion: In der Epidermis positiv, an allen übrigen Orten negativ.

Ich könnte noch eine Reihe von ähnlichen Beispielen anführen, doch würde das nur zu Wiederholungen führen. Sie alle ergeben, daß durch die Röntgenbestrahlung nicht nur eine Steigerung der Pigmentbildung angeregt wird, sondern daß sich stets damit eine abnorme Vermehrung der Pigmentabgabe verbindet, welche zu einer für die Röntgenhaut geradezu charakteristischen intensiven und sehr lang andauernden Chromatophorenpigmentierung führt.

Der Pigmentabfluß ist aber nichts anderes als der Ausdruck einer erhöhten, auf der Strahlenschädigung beruhenden Zellinsuffizienz.

Sehr beachtenswert ist der Befund an den atrophischen Haarpapillen des dritten Falles. Hier ist der Übertritt des durch Zerfall der epithelialen Elemente freigewordenen Pigmentes in Zellen des umgebenden Bindegewebes zur Evidenz bewiesen.



Schlußsätze zum zweiten Teil.

Die Gesamtheit der Beobachtungen ergibt für den Zusammenhang zwischen der epidermalen und cutanen Pigmentierung beim Menschen folgende Tatsachen:

1. Im Papillarkörper der menschlichen Haut finden sich nur dort Chromatophoren, wo in der Epidermis Pigment vorhanden ist oder vorhanden war.

2. Bei Pigmentationsvorgängen ist die Pigmentierung der Epidermis stets das Primäre, die Pigmentierung der Cutis folgt ihr in einem Zeitintervall von wechselnder Dauer nach, sie ist nicht obligatorisch und an gewisse Bedingungen geknüpft.

3. Bei Depigmentierungsvorgängen schwindet zuerst das Pigment in der Epidermis, und erst später, oft viel später (Monate oder Jahre) das Pigment in der Cutis. Man stößt darum nicht selten bei Depigmentationsvorgängen (Narben, Vitiligo usw.) auf Bilder, welche nur in der Cutis Pigment zeigen.

4. Die Chromatophorenpigmentierung ist von dem Zustand der pigmentbildenden Epidermiszellen abhängig. Entzündungszustände, schädigende Momente anderer Art (Strahlenwirkung) haben eine oft enorme Vermehrung der Chromatophoren zur Folge.

Wenn wir diese vier Tatsachen zusammenfassen und ihnen als fünfte die spezifische Aufnahmefähigkeit der cutanen Zellen für Pigment an die Seite stellen, dann müssen wir schließen, daß die Chromatophoren des Menschen ihr Pigment durch Phagocytose gewinnen und daß dieses Pigment aus der Epidermis stammt.

Der Vorgang des Pigmentaustrittes aus den Epidermiszellen ist, wie wir schon ausgeführt haben, noch nicht völlig geklärt. Das Aussehen der Chromatophorengranula spricht dafür, daß das Melanin von den Bindegewebszellen in gelöstem Zustande aufgenommen wird.

Wenn wir nach den Ursachen der Pigmentabfuhr aus der Epidermis fragen, so tritt uns fast in allen Beobachtungen das Moment einer Zellschädigung entgegen; diese kann sich deutlich manifestieren (Zellzerfall, Vakuolisierung, Ödem usw.) oder auch verborgen sein (Vitiligo, Leukoderm).

Mit dieser Zellschädigung verbindet sich die Vorstellung einer Insuffizienz der Epidermiszellen für Pigmentretention. Daß eine normale pigmenthaltige Zelle ihres Pigmentes ohne Not verlustig gehen soll, ist wohl kaum anzunehmen. Wir können unter kräftig pigmentierter Epidermis keine oder nur ganz vereinzelte Chromatophoren

antreffen; ich erinnere an den mit Quarzlampe bestrahlten Fall. Gerade dieser Fall beweist, daß intensive Pigmentierungs- und Depigmentierungsvorgänge ohne das Erscheinen von Chromatophoren einhergehen können. Ein Pigmentaustritt findet dabei wohl gar nicht statt. Wenn überhaupt Pigment abgebaut wird, so spielt sich dieser Prozeß in der Epidermiszelle selber ab. Dies möchte ich als den normalen Typus der Depigmentierung ansehen und nicht den Austritt von Pigmentsubstanz.

Dem Pigmentaustritt muß irgendeine Störung im Zellstoffwechsel zugrunde liegen, welche die Durchlaßfähigkeit der Wandung bedingt oder erhöht und damit einen Zustand der Insuffizienz schafft.

Diese Insuffizienz scheint nun allerdings in leichtem Grade den meisten Epidermiszellen eigentümlich zu sein oder wenigstens eine latente Schwäche derselben darzustellen, denn nur so können wir uns das fast regelmäßige Vorkommen von Chromatophoren sozusagen an allen Stellen der menschlichen Haut erklären. Es müssen dabei sehr große individuelle und vielleicht auch örtliche Schwankungen vorkommen.

Aber auch bei der scheinbar in normaler Haut angetroffenen Chromatophorenpigmentierung, z. B. am Nacken, Achselfalten, Praeputium, müssen wir trotzdem in erster Linie an äußere schädigende Momente denken. Diese sind in mechanischen (Druck, Reibung, Zerrung), aktinischen (Sonne) oder anderen Traumen zu suchen. Anhaltspunkte dafür sind fast überall vorhanden. Ich möchte darum den Satz aufstellen:

Die Chromatophoren der menschlichen Haut sind die Folge einer Pigmentinsuffizienz der Epidermiszellen. Die Pigmentinsuffizienz ist die Äußerung einer Zellschädigung oder einer Degeneration.

Mit der Annahme, daß die Chromatophorenpigmentierung quasi einen pathologischen Vorgang darstellt, ist die Vorstellung unvereinbar, daß die Pigmentabfuhr aus der Epidermis eine Art Regulationsmechanismus im Pigmentstoffwechsel darstellt, wie das mehrere Autoren (Post, Wieting und Hamdi u. a.) annehmen. Es wäre auch schwer, eine logische Deutung dafür zu finden. Auch der Begriff der Depigmentierung darf nicht als etwas Aktives betrachtet werden, wie das u. a. Meirowsky und seine Schüler tun. Die Depigmentierung ist ein passiver Vorgang, welcher eigentlich in jeder Haut dauernd vor sich geht. Daß der Pigmentgehalt trotzdem nicht abnimmt, ist der schöpferischen Tätigkeit der Oxydase zu verdanken. Sobald diese erlischt, verschwindet auch das Pigment. Darin liegt allein das Wesen der Depigmentierung. Die Abwanderung von Pigment nach der Cutis muß auch im Depigmentationsprozeß als die Äußerung eines abnormen



Vorganges betrachtet werden, der beispielsweise bei den meisten Tieren nie beobachtet wird.

Auch für die Annahme eines mit Lokomotion der Zellen verbundenen aktiven Abtransportes des Pigmentes von der Oberfläche nach der Tiefe, sind nicht die geringsten Beweise vorhanden. Die stärkere Pigmentierung der oberflächlichen Bindegewebszellen erklärt sich daraus, daß sie gegenüber dem aus der Epidermis austretenden Pigment eine Vorzugsstellung einnehmen. Die tieferen Bindegewebszellen erhalten nur das Pigment, was die oberen durchgelassen haben. Es scheint, daß es nur bei intensiver Pigmentabgabe aus der Epidermis dazu kommt.

III. Die Pigmentverhältnisse im menschlichen Haarbalg.

Bisher wurden ausschließlich die Verhältnisse an der Epidermis-Cutisgrenze ins Auge gefaßt. Die Pigmentverhältnisse im Haarbalge erfordern eine gesonderte Betrachtung, da hier besondere Faktoren maßgebend sind, welche ein in gewissen Punkten abweichendes Verhalten in der Pigmentverteilung zur Folge haben.

Der Ort, an welchem das epitheliale Pigment der Haare entsteht, ist die Matrix des Haarbulbus. Dafür sprechen eine Reihe einwandfreier morphologischer Untersuchungen älterer Autoren, unter ihnen vor allem die von Jarisch und Schwalbe, dafür spricht auch der positive Ausfall der Dopareaktion (Bloch). Die seinerzeit von Ehrmann vertretene Anschauung, daß das Pigment aus der cutanen Papille durch Einwanderung ihrer Zellen in die Haarmatrix stammt, muß heute als widerlegt gelten. Ich trete auf diese Streitfrage an dieser Stelle gar nicht mehr ein.

Ich habe schon eingangs darauf hingewiesen, daß die Angaben Ehrmanns über die Pigmentierung der Haarpapillen bei mehreren Autoren Widerspruch gefunden haben, und daß z. B. Jarisch im Gegensatz zu Ehrmann nur in Ausnahmefällen Pigment in den Haarpapillen angetroffen haben will. Diese Differenzen in den Angaben der Autoren und die Wichtigkeit der daraus hervorgehenden Schlüsse veranlaßten mich, zur eigenen Orientierung die Frage nachzuprüfen. Ich erwähne, daß bereits Bloch in seiner Arbeit über die Entwicklung des Haarpigments die Pigmentverhältnisse in ausführlicher Weise behandelt hat. Trotzdem möchte ich in aller Kürze die eigenen Beobachtungen mitteilen, weil sie in erster Linie auf das Verhalten der Haarpapillen gerichtet waren. Ich unterlasse es, auf die Verhältnisse der Dopareaktion einzugehen, da sich darin meine Beobachtungen mit denen von Bloch vollständig decken. Ich möchte nur betonen, daß die Pigmentzellen im bindegeweblichen Anteil der Haare stets negativ reagiert haben.



Die Pigmentierung der menschlichen Haarpapille.

Neugeborener (Frühgeburt im 9. Monat).

Normale Kopfhaut mit einer reichlichen Menge von Haaren, von denen einzelne pigmentlos, andere braun pigmentiert sind. In der Epidermis fleckweise Pigmentierung. Im Papillarkörper liegen an derselben Stelle einzelne pigmentarme, aber äußerst charakteristische Chromatophoren, nicht selten in der Nähe von kleineren Gefäßen. Das Pigment in der Epidermis staubförmig, in der Cutis globös.

Die Haare sind zum Teil pigmentlos, zum Teil kräftig pigmentiert. Das Pigment liegt besonders in der Matrix in verästelten Zellen. Die Pigmentkörner sind im Gegensatz zur Epidermis sehr distinkt stäbchenförmig.

Die Haarpapillen sind zum Teil pigmenthaltig, zum Teil ganz oder fast ganz pigmentlos. Die pigmentierten Papillen fallen auf durch einen gewissen Grad von Ödematisierung. Auch der zugehörige Haarbulbus ist aufgelockert und zum Teil von der Papille abgelöst. Die Glashaut ist eigentümlich gequollen und verbreitert. Es handelt sich um Anfangsstadien des Kolbenhaares. Stellenweise ist das Haar bereits etwas emporgerückt und hat die Papille nachgezogen. Weitere Stadien des Haarwechsels sind in den Schnitten nicht anzutreffen.

Das Pigment liegt in spindelförmigen Elementen, welche gewöhnlichen Bindegewebszellen gleichen. Die Zellen liegen fast ausschließlich in der Nähe der Papillenoberfläche, seltener weiter in der Tiefe. Das Pigment ist stäbchenförmig, braun oder braungelb und gleicht vollkommen dem Pigment in den Haarbulbi. Es unterscheidet sich demnach wesentlich von Chromatophorenpigment.

Die Papillen der pigmentlosen Haare sind vollkommen pigmentfrei.

15jähriger Knabe mit blondem Haar.

Epidermis ziemlich reichlich pigmentiert. In der Cutis auffallend viele typische Chromatophoren. In den Haarwurzeln reichliche Mengen eines winzigen stäbchenförmigen Pigmentes. In den Papillen nur sehr wenig bzw. gar kein Pigment. Reichlich pigmentiert ist bloß die Papille eines Kolbenhaares, von der sich der Bulbus soeben losgelöst hat. Das Pigment liegt fast ausschließlich im oberen Papillenpol in kleinen spindelförmigen Zellen.

21jähriger Mann mit braunem Haar.

Epidermis enthält nur sehr spärliches Pigment. Auffallend reichlich ist im Gegensatz dazu der Pigmentgehalt der Chromatophoren, die außerordentlich charakteristisch sind. Haare ziemlich pigmentreich. Pigment feinkörnig stäbchenförmig.

In den Papillen normaler Haare finden sich nur Spuren von Pigment, viele Papillen sind pigmentfrei. Einen reichlicheren Pigmentgehalt weisen die Papillen der Kolbenhaare auf, die sich vereinzelt in den Schnitten finden. Das Pigment liegt in den Bindegewebszellen der Papillen stäbchenförmig wie im Bulbus; wo man bei flüchtiger Betrachtung schollenförmiges Pigment zu sehen glaubt, erweist sich dieser Befund als eine Täuschung, indem dicht zusammengesinterte Häufchen kleiner stäbchenförmiger Pigmentelemente vorliegen. Pigmentkörnchen finden sich auch in den atrophischen Papillen abgeworfener Haare.

45jähriger Mann mit braunem Haar.

Braun pigmentierte fast haarlose Glatze mit spärlichen braunen Haaren. In der Epidermis liegt reichlich Pigment, in der Cutis finden sich spärliche Chromatophoren, nur stellenweise sind sie reichlicher.

Die normalen braunen Haare besitzen eine pigmentlose Papille, auffallend ist die relativ große Zahl von Kolbenhaaren in den Schnitten als Ausdruck eines

verstärkten Haarausfalles. Man erkennt dabei den atrophischen verhornenden Haarbulbns, dessen Pigment teilweise gehäuft in klumpigen Zellen liegt und an seinem unteren Ende die atrophische in die Höhe gezogene Papille. In den Papillen der Kolbenhaare liegt fast durchweg auffallend reichlich Pigment in spindeligen Elementen. Das Pigment ist ausschließlich stäbchenförmig.

65jährige Frau mit weißen und grauen Haaren.

Epidermis kräftig pigmentiert. Im Papillarkörper und auch in den oberen Schichten des Stratum reticulare ziemlich zahlreiche Chromatophoren mit blassem Pigment. Die meisten liegen in der Nachbarschaft kleinerer Gefäße.

Die pigmenthaltigen Haare besitzen eine noch sehr kräftig pigmentierte Wurzel. Auffallend ist die reichliche Zahl von Pigmentzellen nicht nur in den Papillen der grauen Haare, sondern auch in der näheren und weiteren Umgebung derselben. Das Pigment dieser Zellen entspricht morphologisch nicht demjenigen des epithelialen Anteiles der Haare. Es ist gelblich-bräunlich und ausgesprochen schollig-globös, wie in den Chromatophoren des Papillarkörpers. Die pigmentführenden Zellen gleichen ihrem Aussehen nach gewöhnlichen Bindegewebszellen. Die Pigmentierung der Haarpapillen zeigt keine Beziehungen zum Haarwechsel. Kolbenhaare sind in den Schnitten nirgends anzutreffen.

Die Papillen der weißen Haare sind pigmentlos.

73jähriger Mann mit weißen und grauen Haaren.

Epidermis schwach pigmentiert. In der Cutis finden sich reichlich Chromatophoren. An den Haaren lassen sich folgende Bilder unterscheiden:

1. Mäßig stark pigmentierte Haarbulbi mit ziemlich reichlich pigmentierten Papillen. Das Pigment liegt in kleinen spindelförmigen Zellen und zwar nicht nur in der Papille selbst, sondern auch in der näheren und sogar weiteren Umgebung der Papillenbasis. Nicht selten bildet es von der Papillenspitze ausgehend eine Straße, welche nach der Papillenbasis hinzieht und von dort nach allen Seiten hin ausstrahlt. Man findet selbst auf größerer Distanz von der Papille noch vereinzelte Pigmentkörner, selbst in Zellen des subcutanen Fettgewebes. Die Pigmentkörner in den Bindegewebszellen sind zum Teil schollenförmig, zum Teil stäbchenförmig und entsprechen demnach sowohl den Elementen des Haarbulbus als auch den Granula in den Chromatophoren. Besonders die in größerer Entfernung von der Papille liegenden Pigmentzellen enthalten das Pigment ausschließlich in Schollenform.

2. Haare mit pigmentlosen Haarbulbi. Papille immer noch spärlich oder reichlicher pigmentiert, Pigment zumeist in globöser Form. Auffallend reichlich ist die Pigmentierung des umgebenden Fettgewebes; um einzelne Haare findet sich das globöse Pigment in fast allen Fettzellen.

In einem der Schnitte befindet sich ein in Verhornung begriffenes noch schwach pigmentiertes Kolbenhaar, dessen atrophische in die Höhe gezogene Papille reichlich Pigment enthält.

82jährige Frau mit grauschwarzen und weißen Haaren.

In der Epidermis nur noch Spuren von Pigment; schwache Dopareaktion. Im Papillarkörper außerordentlich reichlich Chromatophoren bis hinab auf die Höhe der Talgdrüsen.

Man findet, wie im vorhergehenden Fall, pigmentierte und nichtpigmentierte Haarbulbi. In bezug auf die Pigmentverhältnisse der Haarpapille ergeben sich drei charakteristische Zustandsbilder:



1. Bulbus pigmentiert, Papille ebenfalls kräftig pigmentiert.

2. Bulbus pigmentlos (zuweilen noch Andeutungen positiver Dopareaktion), Papille reichlich pigmentiert.

3. Bulbus pigmentlos, Dopareäktion negativ. Papille ebenfalls pigmentlos.

Im Gegensatz zu den vorhergehenden Fällen seniler Haare enthält die Papille fast ausschließlich stäbchenförmiges Pigment; außerdem vermißt man fast vollständig das in die Umgebung der Papille ausgestreute Pigment. Es finden sich bei sorgfältiger Nachforschung nur ganz vereinzelte disseminierte Pigmentkörnchen.

Zusammenfassung.

Die bindegewebliche Papille der Haare wird in den meisten Haaren pigmentfrei gefunden. Eine Pigmentierung kommt zustande:

1. durch den Vorgang des Haarwechsels,

2. beim Ergrauen der Haare.

Beim Haarwechsel tritt das Pigment in jenem Zeitpunkt auf, in welchem sich der Haarbulbus von der bindegeweblichen Papille löst und als Kolbenhaar in die Höhe rückt. In späteren Stadien findet man immer noch mehr oder weniger reichlich Pigment in der atrophischen Papille. Die Papille des Papillenhaares ist entweder vollkommen pigmentfrei oder enthält nur Spuren von Pigment, welche sich der Wahrnehmung leicht entziehen.

Der intensive Haarwechsel zur Zeit der Geburt hat zur Folge, daß gerade in den Papillen des Neugeborenen relativ reichlich und häufig Pigment angetroffen wird, während man es später nur noch viel seltener antrifft.

Sehr beträchtlich ist die Pigmentierung der Papille beim ergrauenden Haar. Sie beschränkt sich dabei häufig nicht auf die Papille, sondern greift auch auf das benachbarte Bindegewebe über, in welchem die Haarpapillen liegen. Sehr häufig steht diese cutane Pigmentaussaat in einem fast paradoxen Verhältnis zum Pigmentgehalt des Haarbulbus. Man beobachtet nicht selten fast vollständig pigmentfreie Bulbi mit kräftig pigmentierter Papille. In ganz extremen Fällen ist der Bulbus vollständig pigmentfrei und nur in der Papille liegt noch etwas Pigment.

Die Dopareaktion ist in der pigmenthaltigen Matrix der Haarbulbi positiv, in den Pigmentzellen der Haarpapillen stets negativ.

Was die Form der pigmentführenden Zellen anbelangt, so ist dieselbe fast durchweg spindelig, selten verzweigt, und gleicht vollkommen derjenigen der übrigen Bindegewebszellen in der Papille; nicht im entferntesten ist es möglich, sie morphologisch mit dem äußerst charakteristischen Melanoblasten des Haarbulbus zu vergleichen.

Einen auffallenden Befund ergibt das Studium der einzelnen Pigmentgranula in den Pigmentzellen der Haarpapillen. Ich möchte zunächst darauf hinweisen, daß das epitheliale Pigment in den Haarbulbi



morphologisch durchaus nicht dem Pigment in der Epidermis gleicht, sondern sich von ihm durch die distinkte Form seiner Körner unterscheidet. Dieselben stellen zumeist ganz kleine, scharf begrenzte, kurzstäbchenförmige Gebilde dar, welche im allgemeinen in einem Haar bzw. in sämtlichen Haaren derselben Haut vollständig gleich entwickelt sind und bis in die Haarspitze hinein ihre Form beibehalten. Die Farbe dieser Körner ist sehr wechselnd, entsprechend der Farbe der Haare und schwankt von einem Hellgelblichbraun bis zu einem tiefen Braunschwarz.

Das Pigment in der Haarpapille entspricht nun morphologisch z. T. fast vollkommen dem soeben Geschilderten, d. h. es ist auch stäbchenförmig. Die Stäbchen liegen zerstreut in den Zellen, oder sie treten zu kleinen Schollen zusammen, welche dann den Eindruck von rundlichen Körnern erwecken können. Neben diesem stäbchenförmigen Pigment findet sich aber auch eine zweite globoide schollige Form, welche morphologisch mehr oder weniger vollständig dem Pigment der cutanen Chromatophoren entspricht. Das Vorkommen dieser beiden auffallend verschiedenen Pigmentarten ist nun insofern gesetzmäßig geregelt, als sich die Pigmentstäbchen fast ausschließlich beim Haarwechsel, die runden Pigmentschollen fast ausschließlich in ergrauenden Haaren vorfinden.

Diese Erscheinung ist nicht ohne Bedeutung für die Erklärung der Pigmentvorgänge.

Die beim Haarwechsel in cutanen Zellen der Papillen auftretenden Stäbchen stellen nichts anderes dar, als die bei der Loslösung des Bulbus von seiner Unterlage aus zerfallenden Zellen freiwerdenden Pigmentkörner. Dieselben gelangen in die Gewebslymphe und werden aus dieser in unverändertem Zustande von den Bindegewebszellen phagocytiert. Anders im ergrauenden Haar. Hier erklärt sich das Auftreten des scholligen Pigmentes nicht im Freiwerden und in der Phagocytose fertiger Granula, sondern im Auftreten und in der Aufnahme gelösten Melanins, welches seine Herkunft einer Insuffizienz der senilen atrophischen Matrixzellen verdankt.

Warum im Haar im Gegensatz zur Epidermis unter normalen bzw. scheinbar normalen Verhältnissen kein Pigment aus den Bulbuszellen austritt, läßt sich vielleicht folgendermaßen erklären:

Es besteht kein Zweifel, daß die charakteristische Stäbchenform des Pigmentes in den Haarzellen im Gegensatz zu den uncharakteristischen staubförmigen Pigmentkörnern der Epidermis auf gewisse Unterschiede in der Natur beider Pigmentgranula hindeuten. Ich möchte das stäbchenförmige Pigment der Haare, welches noch an vielen andern Orten, so in der Haut vieler Tiere vorkommt, mit dem kugelförmigen Pigment der Augen als geformte Pigmente dem ungeformten Pigment





der menschlichen Epidermis gegenüberstellen. Die geformten Pigmente zeichnen sich aus durch scharfe Konturen und eine charakteristische, gesetzmäßige Gestalt. Die Unterscheidung ist in bezug auf die Frage des Pigmentaustritts nicht ohne Wert, denn die Beobachtung hat gezeigt, daß bei geformten Pigmenten Chromatophoren selten sind oder vollständig fehlen (siehe Meerschweinchenhaut); wo sie aber angetroffen werden, da enthalten sie das Pigment in unveränderter Gestalt, d. h. so wie es in der Epidermis angetroffen wird, nicht tropfig. Dieses muß demnach als ungelöster Fremdkörper phagocytiert worden sein. Seinem Austritt aus den epithelialen Zellen liegt anscheinend als eine conditio sine qua non die Zertrümmerung der Zelle zugrunde (Haarwechsel), während eine Abgabe gelösten Pigmentes nicht stattfindet.

Das Auftreten von Chromatophoren mit scholligem Pigment im ergrauenden Haar beweist, daß durch die Altersatrophie die Pigmentverhältnisse ihr charakteristisches Gepräge verloren haben und sich denjenigen des Mutterorganes, aus welchem das Haar hervorgeht, nähern.

Ein weiterer Grund für die geringe Neigung zur Chromatophorenbildung ist auch in den besonderen anatomischen Verhältnissen zu suchen.

Während die Epidermis als Deckorgan allen äußeren Schädigungen in vollem Maße preisgegeben ist, liegt die Haarwurzel sicher eingebettet in das tiefe cutane und subcutane Bindegewebe. Wenn wir einerseits bei der Epidermis das Moment der Zellschädigung für das Zustandekommen der cutanen Pigmentierung in den Vordergrund stellen mußten, so ist es gerade der Mangel an zellschädigenden Faktoren, welcher für das Ausbleiben der cutanen Pigmentierung in den Haarpapillen mit verantwortlich gemacht werden muß. Wir werden bei Besprechung der Verhältnisse beim Tiere nochmals diese Frage berühren.

Nicht uninteressant ist es, an dieser Stelle an die Befunde einiger Autoren zu erinnern, welche sich mit den obigen vollkommen decken. So hat Schwalbe beim Studium des Farbwechsels winterweißer Tiere nachgewiesen, daß beim Hermelin die Papillen pigmentbildender Papillenhaare vom Sommer stets frei von Pigment sind, während in der Papille des pigmentfreien Kolbenhaares vom Herbst regelmäßig Pigment angetroffen wird. Ehrmann konnte ähnliches am Wiesel nachweisen; auch er fand die Papille des Papillenhaares pigmentfrei, die Papille des Kolbenhaares pigmenthaltig. Ehrmann erklärt diese Bilder damit, daß durch die Veränderungen, welche zur Ablösung der Haare führen, das Einwachsen von Melanoblasten aus der Papille in die Haarmatrix verhindert werde. Die Deutung Ehrmanns läßt sich



angesichts der durch die Dopareaktion geschaffenen Lage (die Chromatophoren der Papillen reagieren negativ) nicht mehr aufrechterhalten. Die Befunde behalten trotzdem ihren Wert, denn sie zeigen, daß auch beim Tier nur durch den Vorgang des Haarwechsels Pigment in die Papille gelangt. Dieses bleibt dort eine Zeitlang liegen und wird auch dann noch angetroffen, wenn die Pigmenttätigkeit in der Haarmatrix längst erloschen ist. In der Papille des intakten pigmenthaltigen Haares liegt kein Pigment. Auch Post findet in den Papillen menschlicher Haare nur ausnahmsweise, in den Papillen des Kaninchens gar kein Pigment. Durch Epilation junger wachsender Haare findet Post neben pigmenthaltigem Detritus (durch Zerstörung des Bulbus) im bindegeweblichen Anteil des Haarschlauches Pigmentballen. Auch diese Beobachtung spricht dafür, daß durch die Zertrümmerung von Zellen bei der Epilation Pigment frei wurde und in die umliegenden Bindegewebszellen hineingelangte.

IV. Vergleichende Pigmentstudien in der Säugetierhaut.

(Die Natur der Mongolenflecke.)

Die bisherigen Betrachtungen haben ausschließlich der menschlichen Haut gegolten. Es liegt nahe, ja es erscheint notwendig, die Frage der Chromatophorenpigmentierung auch in der tierischen Haut, insbesondere beim Säugetier zu verfolgen, dessen Pigmentverhältnisse denjenigen des Menschen in manchen Punkten gleichen. Wir wissen aus den Arbeiten Blochs, daß auch die Pigmentbildung in der Haut von Säugetieren auf der Anwesenheit von Dopaoxydase beruht. Das spricht dafür, daß der Pigmentbildungsprozeß der nämliche ist. Nun ist es eine auffallende Erscheinung, daß die Mehrzahl der Säugetiere in der Cutis gar keine oder nur eine geringe Menge von Chromatophoren besitzen. Die Chromatophorenpigmentierung scheint sogar mehr zu den Ausnahmen als zur Regel zu gehören. Dies läßt darauf schließen, daß in einzelnen Punkten prinzipielle Unterschiede zwischen Tier und Menschen bestehen müssen.

Von Bedeutung ist zweifellos die Behaarung, welche dem Integument nach mancher Richtung hin einen völlig verschiedenen Charakter verleiht. Der Grund kann aber nicht allein darin liegen, denn wir können in der dicht behaarten menschlichen Kopfhaut stets Chromatophoren in zuweilen recht erheblicher Menge finden. Auch in dieser Frage verspricht nur der experimentelle Weg eine rasche und einwandfreie Lösung.

Die Angabe, daß Chromatophoren bei den Säugetieren so selten sind, bezieht sich natürlich auf die den menschlichen Chromatophoren entsprechenden, subepithelialen Pigmentzellen, nicht aber auf jene



besondere Art von Pigmentzellen, welche sich morphologisch und auch ihrer Lage nach prinzipiell davon unterscheiden. Das sind die von Adachi beschriebenen Zellen bei Affen und anderen Tieren (z. B. graue Hausmaus). Sie sind von jenem Autor als eine besondere Art erkannt und den Zellen in den Mongolenflecken beim Menschen gleichgestellt worden. Ich werde am Schlusse der Arbeit diese wichtige, eine funktionelle Einheit bildende Zellgruppe, deren Wesen neulich Bloch durch den Befund der positiven Dopareaktion aufgeklärt hat, besprechen.

Erzeugung von Chromatophoren beim Meerschweinchen.

Die folgenden Untersuchungen beziehen sich auf die Haut des Meerschweinchens, weil bei diesem Tier der Mangel an Chromatophoren mit Ausnahme weniger umschriebener Stellen ein vollständiger ist trotz einer zuweilen kräftigen Pigmentierung der Epidermis.

Ich schicke eine kurze Einleitung über die Pigmentverteilung beim Meerschweinchen voraus. Ich habe die örtlichen Pigmentverhältnisse bei einer großen Zahl von Tieren verschiedener Färbung untersucht und zunächst folgendes festgestellt:

Behaarte Haut. Die normale, dicht behaarte Meerschweinchenhaut enthält keine Chromatophoren. Nur 2mal bin ich auf vereinzelte Pigmentzellen gestoßen, welche in der Cutis lagen. Die Epidermis zeigt, je nach der Farbe des Tieres, einen wechselnden Grad von Pigment. Beim schwarzen Tier ist die Pigmentierung sehr kräftig. Das Pigment liegt vorwiegend in der Basalschicht, häufig in schönen, dendritischen Melanoblasten. Die höheren Schichten enthalten stets nur eine sehr geringe Menge Pigment. Die Dopareaktion ist meist nur schwach positiv und häufig auf die Melanoblasten beschränkt. Kräftige Reaktionen habe ich in der behaarten Haut nie angetroffen.

Abweichungen von diesem Verhalten zeigen folgende Stellen:

Ohr. Die Ohren des Meerschweinchens sind nur spärlich mit dünnen Haaren besetzt, so daß die Epidermis mehr oder weniger unbedeckt erscheint. In der Epidermis liegt je nach der Färbung des Ohres, mehr oder weniger reichlich Pigment und zwar vorwiegend in der Basalschicht, ganz spärlich auch in höheren Schichten bis hinauf in die Hornschicht. Oft findet man zahlreiche Melanoblasten. Dopareaktion wechselnd, häufig kräftig positiv, besonders in den Melanoblasten. In der Cutis findet sich eine meist wenig erhebliche Anzahl von Pigmentzellen, welche dicht unter der Epidermis liegen. Die Zellen sind spindelförmig oder etwas polymorph und gleichen vollständig den Elementen beim Menschen. Im Gegensatz zu diesen enthalten sie das Pigment in Form kleiner, distinkter Körnchen, welche vollständig den in der Epidermis liegenden Pigmentkörnern gleichen und nur einen etwas helleren Farbenton aufweisen.

Augenlid. Die Augenlider des Meerschweinchens sind ausgezeichnet durch einen etwa 1 mm breiten, völlig haarlosen Lidsaum. In der Nähe des Saumes ist die Behaarung dünn. Bei dunkelhaarigen Tieren ist der Lidrand tiefschwarz gefärbt. Die Pigmentierung der Epidermis eines schwarzhaarigen Tieres ist schon im Bereiche der noch behaarten Haut eine äußerst kräftige. Sie reicht nicht selten bis in die Hornschicht hinauf. Gegen den haarlosen Lidrand nimmt die Intensität zu und erreicht an der Umschlagstelle ihr Maximum. Das conjunctivale Epithelblatt des Lides zeigt eine vom Lidrand nach hinten abnehmende Pigmentierung,



die zuweilen bis auf die Conjunctiva bulbi übergreift. Überall zahlreiche, schöne Melanoblastenfiguren. Dopareaktion kräftig, besonders in den Melanoblasten, die dadurch prächtig zur Darstellung gelangen, am Lidrand bandförmig.

Während im behaarten Teil des Augenlides in den vom Lidrand entferntesten Partien gar keine Chromatophoren liegen, treten sie in der Richtung nach dem Lidrand in zunehmender Menge auf. Die größte, manchmal beträchtliche Menge liegt an der Umschlagsstelle des Lidrandes, während der Lidrand selbst fast vollständig frei erscheint. Bemerkenswert sind mächtige, klumpige Elemente, welche besonders in der Nähe des Lidrandes liegen. Die Dopareaktion ist in den Chromatophoren negativ. Das Chromatophorenpigment wie oben.

Lippe. Unter- und Oberlippe dunkelhaariger Tiere besitzen eine grauschwarze Farbe und tragen nur einen lanugoartigen, feinen Haarbesatz. Epidermis kräftig pigmentiert. Dopareaktion kräftig, besonders in Melanoblasten. In der Cutis spärliche Zahl von Chromatophoren.

Scrotum (dunkelhaariges Tier). Die Scrotalhaut dunkelhaariger Tiere ist grauschwarz pigmentiert und trägt einen dünnen, flaumartigen Haarbesatz. Die Epidermis enthält reichlich Pigment, besonders basal. Dopareaktion mäßig stark positiv, vorwiegend in Melanoblasten. In der Cutis finden sich sehr spärliche Pigmentzellen, im Schnitt durchschnittlich bloß 2—3 Zellen. Dopareaktion negativ.

Aussehen des Pigmentes. Das Epidermispigment zeigt beim Meerschweinchen eine viel distinktere Form wie beim Menschen. Man findet zumeist außerordentlich scharf begrenzte, rundliche Körnchen und Stäbchen, die größer sind als die verwaschenen staubartigen Körnchen beim Menschen. Die Farbe variiert zwischen Braun und Dunkelbraunschwarz.

Das Cutispigment ist von demjenigen der menschlichen Chromatophoren morphologisch vollkommen verschieden. Es wird gebildet durch distinkte kleine Granula von genau demselben Aussehen und derselben Farbe wie die Granula in der Epidermis. Verglichen mit den Pigmentkörnern der menschlichen Chromatophoren sind sie kleiner, schärfer begrenzt und dunkler in der Farbe. Neben dieser Form findet man sehr viel seltener auch gröbere, globoide Elemente wie beim Menschen.

Haare: Der epitheliale Anteil pigmentierter Haarfollikel enthält das Pigment wie beim Menschen in Form kleiner, distinkter, kurzer, plumper Stäbchen und Körnchen. Das Pigment liegt in den Zellen der Matrix, im Haarschaft und in der Basalschicht der äußeren Wurzelscheide, häufig in prächtigen, korbförmigen, den Bulbus umspinnenden Melanoblasten. Die Farbe der Körner variiert zwischen Hellgelb und Tiefschwarz. Dopareaktion wechselnd schwach bis kräftig positiv.

In dem bindegeweblichen Anteil der Haare (Haarzwiebel und Follikelhülle) findet sich fast nie Pigment. Nach sorgfältigem Durchmustern von zahlreichen Schnitten konnte ich nur eine ganz geringe Zahl pigmentierte Papillen finden. Zuweilen handelt es sich um atrophische Papillen von Kolbenhaaren.

Resümieren wir die Befunde kurz, so haben wir in der dicht behaarten Haut und in der Mehrzahl der Haarpapillen keine Chromatophoren. Diese treten nur dort auf, wo die Haare locker stehen (Ohr, Lippe, Scrotum) oder gänzlich fehlen (Lidrand). An letzterem Ort (Lidrand) findet man sie am reichlichsten.

Dieses zweifellos gesetzmäßige Verhalten spricht dafür, daß Behaarung und Chromatophorengehalt in einem umgekehrten Verhältnis zueinander stehen.



Wo die Haare dicht stehen, da fehlen die Chromatophoren, wo die Haare fehlen, da liegen sie am reichlichsten.

Der experimentelle Weg ist dadurch gegeben: Durch Entfernung der Haare an den behaarten Stellen und Belichtung der darunterliegenden Haut muß es möglich sein, das Auftreten von Chromatophoren zu veranlassen.

Dies ist der Weg, den schon Grund, Helmich, Meirowsky und Meyer bei ihren Studien über Pigmentbildung eingeschlagen haben. Der leitende Gedanke war auch bei ihnen, Hautstellen, die sonst unter dem Haarkleide der Einwirkung der Sonnenstrahlen entzogen waren, durch Entfernung der Haare der freien Lichtwirkung auszusetzen (Meirowsky).

Grund rasierte die Haut nicht albinotischer Kaninchen, die vollständig hell aussah, und setzte sie tagelang dem Sonnenlicht aus. Schon nach 5—6 Tagen trat eine Dunkelung der Haut auf, die mit der Zeit noch erheblich zunahm. Die Pigmentierung erfolgte histologisch ausschließlich in Zellen der Epidermis. Die Cutis blieb dauernd pigmentfrei bis auf vereinzelte winzige dunkle Körnchen zwischen den Bindegewebszellen, die wegen ihrer enormen Seltenheit praktisch nicht in Frage zu kommen schienen.

Im Anschluß an Röntgenbestrahlung fand sich vom 10. bis 14. Tage an Pigment auch in der Cutis und zwar an Zellen gebunden, die den Charakter gewöhnlicher Bindegewebszellen hatten. Grund sagt darüber wörtlich folgendes: „Ob dieses Pigment einfach den degenerierten epithelialen Elementen entstammt und von Wanderzellen aufgenommen worden ist, oder ob es wirklich in der Cutis neugebildet ist, will ich dahingestellt sein lassen. Jedenfalls aber tritt es stets viel später auf als die Epidermispigmentierung." In seinen Schlußfolgerungen geht Grund über diese Befunde, die ihm unklar erscheinen, vollständig hinweg.

Hellmich hat auf Veranlassung Meirowskys die Versuche Grunds mit Sonnenbelichtung nachgeprüft und bis in alle Einzelheiten bestätigt gefunden. Nach seinen Mitteilungen blieb die Cutis während der ganzen Dauer der Beobachtung pigmentfrei.

In einer speziell auf das Studium des Abtransportes von Pigment gerichteten Arbeit konnte Meirowsky an der sonnenbelichteten Kaninchenhaut nachweisen, daß der Mechanismus der Verlagerung des Pigmentes aus der Epidermis in die Cutis in der Hauptsache auf dem Wege der Lymphbahnen erfolgt. Morphologisch unverändertes Pigment lag massenhaft in den Lymphspalten der Cutis und wurde auf diesem Wege in die Lymphdrüsen abtransportiert. Eine Vermehrung der Chromatophoren war Meirowsky nicht aufgefallen.

In neuerer Zeit hat Meyer, auch ein Schüler Meirowskys, diese Versuche wiederholt. Er setzte rasierte Kaninchenhaut 10 Tage lang der Sonnenbelichtung aus, entzog nachher die Tiere dem Sonnenlicht und ließ die Haare wieder wachsen. In mehrtägigen Abständen wurde der nun einsetzende Depigmentierungsprozeß verfolgt. Seine Befunde decken sich mit denen von Meirowsky. Auch er konnte sowohl in Lymphspalten als auch in den zugehörigen Lymphdrüsen Pigment nachweisen. Die pigmentierten Cutiszellen verhielten sich passiv. Selbst zur Zeit der stärksten Pigmentwanderung war keine Vermehrung pigmentbeladener Cutiszellen wahrzunehmen.

Sämtliche Autoren kommen demnach bei ihren Versuchen zum Resultat, daß eine Beteiligung der Cutiszellen an den Pigmentvorgängen der Epidermis nicht stattfindet, wohl aber wird über einen Abtransport von Pigment auf dem Wege der Lymphbahnen bis in die Lymphdrüsen berichtet.

Ich gehe nun zur Mitteilung der eigenen Versuche über.

1. Erzeugung von Chromatophoren in der behaarten Meerschweinchenhaut durch Belichtung.

Da die Versuche im Winter begonnen wurden, so bediente ich mich, statt die Tiere der Sonne auszusetzen, der Kromayerschen Quarzlampe. Es wurde dabei ein runder, etwa talergroßer Fleck auf der Rückenhaut ausrasiert und monatelang derart bestrahlt, daß im allgemeinen stärkere Reaktionen nicht auftraten. Die übrige Haut wurde dabei sorgfältig mit einer Maske geschützt. Die Haut zeigte bei dieser Bestrahlung eine zunehmende Dunkelung, die bei schwarzhaarigen Tieren sich bis zu einem tief grauschwarzen Farbenton steigerte.

Tier Nr. 299: Behaarung auf dem Rücken schwarzbraun. Haut blaß graubraun mit deutlicher Follikelzeichnung. Bestrahlung täglich 2 Minuten bei 5—2 cm Distanz. Nach 6 Monaten erscheinen die bestrahlten Hautstellen dunkelgrauschwarz. Excision bestrahlter und nichtbestrahlter Haut.

1. Unbestrahlte Haut: Die Epidermis zeigt einen mittleren Pigmentgehalt. Vereinzelte Melanoblasten. Dopareaktion schwach positiv.

Cutis: In der Cutis finden sich keine Chromatophoren. Vereinzelte regellos zerstreute Körner machen den Eindruck von Kunstprodukten durch mechanische Verschleppung beim Schneiden. In den unfixierten Gefrierschnitten sind aus begreiflichen Gründen solche Erscheinungen zahlreicher als in Paraffinschnitten. Ich habe darum außer für die Dopareaktion zur Untersuchung ausschließlich Paraffinschnitte verwendet.

2. Bestrahlte Haut: Der Pigmentgehalt in der Epidermis ist gegenüber der unbestrahlten Haut stark vermehrt, auch die höheren Zellagen und das Stratum corneum sind dicht mit Pigmentkörnern durchsetzt. Die Melanoblasten treten in der gleichmäßig pigmentierten Basalschicht zurück. In der Cutis fällt sofort ein neues Element auf, das sind Pigmentzellen, welche nach Form und Lagerung durchaus an die menschlichen Chromatophoren erinnern. Die Zellen sind bald länglich spindelförmig, bald mehr klumpig, meist aber ganz polymorph, zuweilen mit einigen unregelmäßigen Fortsätzen versehen. Ihr Kern ist relativ klein, chromatinarm, nicht selten durch das Pigment verdeckt. Ihr morphologisches Aussehen läßt keinen Zweifel zu, daß sie den übrigen, nicht pigmentierten Elementen der Cutis gleichzustellen sind, von denen sie sich, abgesehen von ihrem Pigmentgehalt, in nichts unterscheiden und nicht etwa Leukocyten darstellen. Die Pigmentzellen sind am reichlichsten in der obersten, der Epidermis benachbarten Lage des bindegeweblichen Reticulums. Besonders häufig liegen sie in der Umgebung von Abgangsstellen der Haarfollikel. In abnehmender Menge trifft man sie auch in etwas tieferen Schichten an, nicht selten in der Nähe kleinerer Gefäße. Die Endothelien selbst führen nie Pigment. In Lymphräumen oder Lymphgefäßen liegendes Pigment konnte ich mit Sicherheit nicht feststellen. Jedenfalls handelt es sich nur um vereinzelte Körnchen, die ich häufig in den Gewebsspalten beobachten konnte, nie aber um vollständige Pigmentausgüsse, wie sie beispielsweise Meyer in seinen Abbildungen wiedergibt. Das Pigment ist morphologisch mit dem Epidermispigment vollständig identisch. Es besteht wie jenes aus kleinen distinkten, rundlichen oder kurz stäbchenförmigen Granula. Ihre Farbe ist um eine Nuance heller, mehr braun anstatt schwarzbraun, als ob eine leichte Auslaugung stattgefunden hätte. Durch Argent. nitric. wird epitheliales und cutanes Pigment intensiv geschwärzt.

Dopareaktion: Die Reaktion ist in der Basalschicht der Epidermis und in den Haarbulbi kräftig positiv. In den Pigmentzellen der Cutis ist die Reaktion völlig negativ, so daß diese Zellen gerade im Reaktionsbilde als besondere Elemente deutlich hervortreten.



Bestrahlte Haut 4 Wochen nach der Bestrahlung. Die Haare sind bereits nachgewachsen. Die Haut ist grau pigmentiert. Pigmentgehalt in der Epidermis schon stark zurückgegangen, sogar unter denjenigen der nicht bestrahlten Haut. In der Cutis liegen noch eine Anzahl typischer Chromatophoren. Manche Zellen enthalten nur noch ganz vereinzelte Körner, ein stärkerer Pigmentgehalt ist seltener.

Tier Nr. 105, schwarz behaart, Haut hellgrau, Bestrahlung $2^1/_2$ Monate lang mit der Quarzlampe. Die bestrahlte Haut beim Abschluß der Behandlung schiefergrau.

1. Unbestrahlte Haut: Epidermis relativ kräftig pigmentiert, in der Cutis keine Chromatophoren, Dopareaktion schwach positiv.

2. Bestrahlte Haut: Epidermis sehr kräftig bis in die Hornschicht hinein pigmentiert. Cutis: In der Nähe der Epidermis liegt eine wechselnde, im ganzen spärliche Zahl von Chromatophoren. Es handelt sich wiederum ganz zweifellos um zellige Elemente, die sich deutlich als solche in den gefärbten Schnitten darstellen. Bilder, welche als Pigmentausgüsse angesprochen werden könnten, werden vollständig vermißt. Die Verhältnisse sind im übrigen vollständig gleich wie bei Tier 299.

Dopareaktion in der Basalschicht der Epidermis kräftig positiv, fast ausschließlich in den Melanoblasten. In den Pigmentzellen der Cutis negativ.

Tier Nr. 48. Behaarung hellbraun, Haut hellgraubraun, Bestrahlung durch 8 Monate hindurch mit der Quarzlampe in 1—2 tägigen Intervallen. Die rasierte Haut ist durch die Bestrahlung dunkel graubraun geworden. Ihr Pigmentgehalt ist etwas unregelmäßig, fast fleckförmig. Die nicht bestrahlte Haut ist blaß hellbräunlich.

Unbestrahlte Haut: In der Epidermis sehr spärliches Pigment fast ausschließlich mit prächtigen spinnenförmigen Melanoblasten. In der Cutis keine Spur von Pigment.

Bestrahlte Haut: Der Pigmentgehalt ist gegenüber der unbestrahlten Haut ein enormer. Sämtliche Zellen der Epidermis bis hinauf in die Hornschicht sind pigmentiert. Die Melanoblasten treten vollständig zurück. In der Cutis finden sich eine Anzahl typischer Chromatophoren, etwas spärlicher als beim Tier Nr. 299. Lage und Ausbildung entsprechen vollkommen den oben gemachten Angaben. Die Form der Pigmentkörnchen gleicht wiederum völlig dem epidermalen Pigment. Die Farbe ist etwas heller.

Bestrahlte Haut 4 Wochen nach Abschluß der Bestrahlung. Die Pigmentierung der Epidermis zeigt wiederum dieselben Verhältnisse wie vor der Bestrahlung. Vereinzelte Melanoblasten mit schön ausgebreiteten Ausläufern. In den übrigen Zellen nur spärliche Granula. Die Cutis enthält nur noch ganz vereinzelte Chromatophoren in nächster Nähe der Epidermis. Der Pigmentgehalt ist zumeist ein spärlicher, Form und Farbe des Pigmentes wie oben.

Zusammenfassung.

Durch lange Zeit fortgesetzte Quarzlichtbestrahlung der rasierten Meerschweinchenhaut gelingt es, ein Auftreten von Pigmentzellen in der Cutis zu veranlassen, auch dort, wo vor der Bestrahlung keine einzige Pigmentzelle vorhanden war. Sowohl die starke Vermehrung des epithelialen Pigmentes als auch die Verstärkung der Dopareaktion deuten auf eine außerordentliche Steigerung des Pigmentbildungsvorganges im Epithel hin.



Die Chromatophoren gleichen morphologisch den übrigen Zellen des Papillarkörpers und entsprechen vollkommen den analogen Zellen in der haararmen bzw. haarlosen Haut der Augenlider, der Ohren, des Scrotums und der Lippen. Sie decken sich ihrem Wesen nach auch mit den Chromatophoren der menschlichen Haut. Sie unterscheiden sich von diesen durch die Form der Pigmentkörner, welche nicht globoid schollig sind, sondern scharf distinkte Konturen haben und dem Epidermispigment gleichen. Sie verhalten sich somit ähnlich wie die



Abb. 4. Meerschweinchenhaut nach mehrmonatiger Quarzlichtbestrahlung: Dopareaktion. In der Cutis zahlreiche, im Anschluß an die Bestrahlungen aufgetretene Chromatophoren, die negativ reagieren.

normalerweise vorkommenden Chromatophoren beim Meerschweinchen, deren Pigment sich ebenfalls morphologisch mit dem epithelialen deckt. Die Chromatophoren haben nur einen relativ kurzen Bestand. Schon 4 Wochen nach der Bestrahlung, d. h. nach der Sistierung der Pigmentbildung in der Epidermis ist ihre Zahl bedeutend verringert, der Pigmentgehalt spärlicher, die Farbe des Pigmentes blasser. Das spricht dafür, daß in den Chromatophoren ein ziemlich intensiver Pigmentabbau stattfindet.

Freies Pigment wurde in wechselnder Menge in der Cutis angetroffen, nicht aber die von Meyer beschriebenen Ausgüsse von Lymphspalten.

Erzeugung von Chromatophoren mit Röntgenbestrahlung.

Gegenüber den Lichtstrahlen haben die Röntgenstrahlen nicht nur den Vorteil einer sehr intensiven und langdauernden Pigmentreizung, sondern auch die den aktiven kurzwelligen Lichtstrahlen abgehende Tiefenwirkung. Dadurch hat man ein Mittel in der Hand, nicht nur auf oberflächliche, sondern auch auf in der Tiefe gelegene Pigmentorgane (Haarbulbi, Auge) einzuwirken und diese in ihrem Verhalten mit der Haut zu vergleichen. Es besteht kein Zweifel, daß nicht nur im Auge, sondern auch in den Haarbulbi ein anderer Regulationsmechanismus für die Pigmentbildung und eine andere Einstellung inneren und äußeren Einwirkungen gegenüber bestehen muß als in der Haut, wo der Faktor Licht über alle andern dominiert. Ein Haarkleid ändert im allgemeinen seine Farbe nicht, wenn die äußeren Lichtverhältnisse variieren, und wo ein Farbenwechsel sich geltend macht, z. B. der Farbenwechsel winterweißer Tiere, da sind zweifellos ganz andere und wohl auch kompliziertere Faktoren im Spiele (Beeinflussung von zentraler Stelle aus durch einen regulatorischen Mechanismus).

Unsere Beobachtungen haben gezeigt, daß es wohl gelingt, die Pigmentbildung in den Haarbulbi zu vernichten, nicht aber eine wesentliche Verstärkung in denselben anzuregen. Dasselbe betrifft auch das Auge, dessen Pigmentfunktion sich den Röntgenbestrahlungen gegenüber (die diesbezüglichen Versuche sind noch nicht abgeschlossen) vollständig indifferent verhält.

Bei den Röntgenbestrahlungen von Meerschweinchen ist zu beachten, daß die Strahlenempfindlichkeit der Haut dieser Tiere eine bedeutend geringere ist als beim Menschen, und daß zur Erzeugung kräftiger Reaktionen massive Dosen notwendig sind. Meine Betrachtungen waren anfangs in erster Linie darauf gerichtet, die Strahlenempfindlichkeit der Augen zu prüfen, um festzustellen, ob durch die Bestrahlung eine Aktivierung der Pigmentbildung möglich ist. Erst in der Folge bestrahlte ich auch Hautfelder auf dem Rücken und zwar in der Regel mit sehr großen Dosen (60—80 x durch 1—2 mm Aluminium filtriert). Als Resultat trat bei den meisten Tieren oft ohne deutliche Zeichen einer Entzündung ein Haarausfall auf, der in der Regel nur partiell, seltener total war. Die Haut reagierte nach Abklingen allfälliger Entzündungserscheinungen (leichte Rötung und lange dauernde Schuppung) stets mit einer außerordentlich intensiven Pigmentierung, zuweilen verbunden mit fleckweiser Depigmentierung, so daß dadurch das Bild eines Leukomelanoderma hervorgerufen wurde. Die nicht ausgefallenen bzw. nicht definitiv zerstörten Haare wuchsen in der Regel nicht in der ursprünglichen Farbe, sondern weiß nach.



d. h. sie hatten temporär oder dauernd die Pigmentbildung eingestellt (Verlust der Oxydase).

Tier Nr. 457. Ganzer Körper schwarz behaart. Bestrahlung eines Rückenfeldes 80 x durch 1 mm Al. Nach 5 Wochen besteht fast vollständige Epilation. Hautoberfläche intakt, diffus schuppend. Nach 3 Monaten ist die Haut im Zentrum vollständig epiliert, am Rande ist eine ringförmige Zone weißer Haare nachgewachsen. Die Haut ist intensiv schwarz pigmentiert, untermischt mit vereinzelten weißen Flecken. Excision in der Weise, daß normale und bestrahlte Haut gleichzeitig entfernt wurde.

Histologischer Befund: Das histologische Bild ist ein außerordentlich buntes, denn es zeigt nicht nur die Epidermis in allen Graden der Pigmentierung, sondern auch in der Cutis einen Pigmentreichtum, der geradezu verblüffend ist. Man kann praktisch 4 Zonen unterscheiden:

1. Annähernd normale Grenzzone mit normalen Follikeln.
2. Intensiv hyperpigmentierte Zone, Follikel z. T. zerfallen, z. T. noch vorhanden, pigmentlos.
3. Pigmentlose Zone ohne Follikel und
4. Hyperpigmentierte Zone ohne Follikel.

1. Zone: Epidermis normal, in der Cutis reichlich Haarfollikel mit kräftig pigmentierten Haaren. Chromatophoren fehlen.

2. Zone: Epidermis sehr kräftig pigmentiert und deutlich verbreitert. Das Pigment liegt in ziemlich reichlicher Menge auch in der Hornschicht. Die Pigmentierung einzelner Epidermiszellen läßt auffallend große Unterschiede erkennen.

In der Cutis finden sich subepithelial zahlreiche pigmenthaltige Zellen, z. T. spindelig unregelmäßig polymorph gestaltet, also zweifellos Chromatophoren. Stellenweise ist ihre Zahl enorm, Dimension und Pigmentgehalt ungewöhnlich groß. Morphologisch gleichen sie vollständig den Zellbildern, welche man bis starker Chromatophorenpigmentierung in menschlicher Haut zu sehen bekommt.

Das Aussehen des Pigmentes bietet ein von den bisherigen Beobachtungen etwas abweichendes Bild. Man findet wiederum reichlich kleine, distinkte Granula, welche morphologisch sich verhalten wie das Epidermispigment und nur heller, gelblicher, zuweilen auffallend lichtbrechend erscheinen. Daneben sieht man aber auch sehr zahlreich größere, schollige Pigmentformen, von ebenfalls gelblichbrauner Tönung. Diese Schollen stellen sich bei genauer Betrachtung teilweise heraus als Agglomerationen kleinerer Körnchen, teilweise hat man aber den Eindruck, daß einheitliche globoide Elemente vorliegen, welche mit den Pigmentschollen der menschlichen Chromatophoren eine große Ähnlichkeit haben. Auch diese Schollen besitzen häufig eine außerordentlich starke Lichtbrechbarkeit.

Die Follikel weisen fast durchwegs die Zeichen einer tiefgreifenden Schädigung auf. Die meisten sind atrophisch und enthalten keine Haare. In anderen findet man noch Haare, die nur ganz vereinzelte Pigmentkörner führen.

Außer den oben beschriebenen Pigmentzellen findet sich auch in den tieferen Schichten der Cutis reichlich Pigment. Dasselbe liegt, sofern sich das überhaupt beurteilen läßt, ausschließlich intracellulär, von vereinzelten zerstreuten Pigmentkörnern abgesehen. Bei exzessiv großen Pigmentschollen ist die Frage, ob freies oder intracelluläres Pigment vorliegt, nicht immer leicht zu entscheiden. Manchmal kann man aber doch Kerne auffinden. Beim genauen Studium der Lokalisation dieser in der Tiefe liegenden Pigmentmassen kann man feststellen, daß sie in unmittelbarer Beziehung zu den Haarfollikeln stehen. Die Verhältnisse sind teilweise etwas unklar, so daß eine detaillierte Darstellung notwendig erscheint. Im allge-



meinen erscheint der Grad der Follikelschädigung von Einfluß auf die Ausdehnung der Pigmentierung. Wir verfolgen darum die einzelnen Stadien gesondert und erhalten dadurch ein Bild von der Entwicklung des einen aus dem anderen.

1. Wurzelscheide teilweise pigmentiert, pigmentloser Bulbus. Haarschaft enthält nur spärliche Pigmentkörner.	Im bindegeweblichen Teil der Haarfollikel liegen diffus zerstreut oft zahlreiche spindelförmige Pigmentzellen. Auch in der Haarpapille und in der Umgebung ihrer Basis sieht man oft zahlreiche Pigmentzellen. In der Übergangszone zum normalen Gewebe trifft man gelegentlich auch scheinbar normale Follikel mit Haaren, deren Papille pigmenthaltig ist.
2. Haarfollikel atrophisch, stellen nur noch leere Epithelschläuche dar, deren Zellen vollständig pigmentfrei sind.	In der bindegeweblichen Wurzelscheide liegen massenhaft intensiv pigmentierte Zellen von durchaus bindegeweblichem Charakter. Große Haufen scholliger, maximal pigmentierter Zellen finden sich in der Umgebung der Haarwurzel, deren pigmentlose Epithelzellen vollständig zurücktreten. Zahlreiche Pigmentzellen liegen auch in der ganzen weiteren Umgebung des atrophischen Haares.
1. Epithelialer Haarfollikel vollständig untergegangen, nur noch die bindegeweblichen Zellen als strangförmiges Gebilde zurückgeblieben.	Die Bindegewebshülle stellt einen maximal pigmentierten Strang dar, der sich aus einem dichten Gefüge angeschwollener, spindelförmiger, mit Pigment beladener Zellen zusammensetzt. Die Pigmentzellen liegen auch in der näheren Umgebung dieses Stranges.

3. Zone: Epidermis stark verbreitert, Zellen hypertrophisch, im übrigen normal. Enthält noch spärliches Pigment in einigen der Basalzellen. Vereinzelte Zellen fallen durch stark vermehrten Pigmentgehalt auf (Zeichen einer ungleichen Schädigung). In der Cutis reichlich Chromatophoren, sowohl direkt unterhalb der Epidermis, als auch mehr herdweise in den tieferen Schichten der Cutis. Hier zeigt die Lage der bindegeweblichen Pigmentzellhaufen aufs deutlichste den Sitz untergegangener Haarfollikel an. Die Haarfollikel selbst sind vollständig verschwunden.

4. Zone: Entspricht vollständig Zone 3. Die Epidermis ist aber im Gegensatz dazu intensiv pigmentiert, so daß selbst die Hornschicht ganz dunkel erscheint. Die Zahl der subepithelialen Chromatophoren ist reichlich.

Die Dopareaktion veranschaulicht in schönster Weise die Pigmentverhältnisse nach ihrem Charakter als aktive oder passive Vorgänge. Sie ist schwach positiv in der normalen Grenzzone, kräftig positiv in der hyperpigmentierten Epidermis, sehr kräftig positiv in der Matrix pigmentierter Haare und in den pigmentierten Zellen der Haarwurzelscheide. In selten schöner Ausbildung und im Stadium stärkster reaktiver Schwärzung stellen sich die korb- und spinnenförmigen Melanoblasten in den äußeren Wurzelscheiden der Haarfollikel und in der Epidermis dar. Man findet zuweilen pigmentlose Haare, umgeben von einem

schwarzen Geflecht kräftig reagierender Melanoblasten. Die pigmentlosen Epithelzellen in den atrophischen Haarbälgen reagieren nicht. Ausnahmslos und unzweideutig negativ ist der Ausfall der Dopareaktion in sämtlichen pigmentführenden Zellen des Bindegewebes. Eine Reaktion findet sich bloß in verzweigten Leukocyten (Polyphenolasereaktion).

Tier Nr. 362. Schwarzes Tier mit schwarz behaarter Rückenhaut. Bestrahlung eines Rückenfeldes mit 80 x durch 1 mm Al. Nach 3 Wochen tritt unter den Erscheinungen einer desquamierenden Dermatitis partieller Haarausfall auf. Nach 3 Monaten ist die Haut an der bestrahlten Stelle haarlos und tief braunschwarz gefärbt. In der Peripherie sind einzelne Haare weiß nachgewachsen. Excision aus der Mitte bis ins Gesunde. Die Verhältnisse entsprechen bis in die Einzelheiten genau den oben geschilderten, so daß auf eine Wiederholung des schon Gesagten verzichtet werden kann. Charakteristischerweise fand sich nicht nur eine starke Häufung von Chromatophoren in der oberflächlichen Cutislage, sondern auch in der Umgebung untergegangener oder atrophischer Follikel.

Es wurde noch eine größere Anzahl von Tieren in ähnlicher Weise, auch mit schwächeren und stärkeren Dosen bestrahlt. Ich darf auf die Wiedergabe der Protokollauszüge verzichten, da dieselben nichts Neues bringen würden, sondern bloß die Bestätigung des oben in extenso mitgeteilten Befundes.

Zusammenfassung: Nach intensiver Röntgenbestrahlung behaarter Meerschweinchenhaut tritt nach Ablauf einer bestimmten Latenzzeit häufig im Anschluß an eine desquamierende Dermatitis, aber auch ohne eine solche, eine intensive Pigmentierung der Epidermis auf, welche außerordentlich lange andauert und zu einer dunkelschwarzbraunen Färbung der Haut führt. Bei noch stärkerer Dosierung verliert die Haut ihr Pigmentbildungsvermögen und wird weiß. Mit Eintritt der Reaktion fallen in der Regel auch die Haare aus, doch ist die Epilation häufig eine unvollständige und nie so prompt wie beim Menschen. Die Haare wachsen nach einiger Zeit wieder nach, ein Teil in der ursprünglichen Farbe, andere, stärker geschädigte, enthalten kein oder nur wenig Pigment und sind grau oder weiß. Bei höherer Dosierung geht der Follikel vollständig zugrunde.

In der Cutis, welche vor der Bestrahlung nicht eine einzige bindegewebliche Pigmentzelle enthalten hat, treten nach der Bestrahlung je nach der Intensität der Reaktion wenige bis äußerst zahlreiche Pigmentzellen auf. Die Pigmentzellen liegen sowohl in der subepithelialen Zone, als auch in den Haarpapillen und in der nächsten Umgebung der Haarbälge. Am zahlreichsten findet man sie dort, wo der epitheliale Anteil des Haarbalges vollständig untergegangen ist. Man erkennt dann die frühere Gegenwart des Haarbalges allein noch an den Haufen und Zügen cutaner Pigmentzellen. Die Pigmentzellen entsprechen morphologisch den übrigen Elementen der Cutis; sie sind z. T. spindelig, z. T. ganz unregelmäßig polymorph oder in plumper Weise verzweigt. Ihr Aussehen entspricht vollständig demjenigen der an gewissen Stellen normal



vorkommenden Chromatophoren, sowie auch den Chromatophoren der menschlichen Haut.

Das Pigment tritt in den Zellen in Form kleiner Körnchen auf, welche häufig zu gröberen Schollen zusammengefügt erscheinen. Es gleicht darin vollständig dem in den Epidermiszellen enthaltenen Pigment, unterscheidet sich von diesem dagegen durch die blassere Farbe. Neben diesen distinkten Pigmentkörnchen finden sich aber auch, zuweilen in beträchtlicher Menge homogene, globoide Pigmentschollen, ähnlich wie in den Chromatophoren des Menschen. Auch dort oder gerade dort, wo die Epidermis oder die Haarbulbi ihr Pigment ganz oder bis auf kleine Reste verloren haben, findet sich zuweilen in der Cutis bzw. in der Haarpapille noch reichlich Pigment. Die Dopareaktion ist allein in den epithelialen Pigmentzellen positiv und zwar dort, wo noch aktive Pigmentbildung stattfindet. Am stärksten reagieren stets die dendritischen Melanoblasten. In den cutanen Pigmentzellen war die Reaktion immer negativ, Zweifel darüber tauchten niemals auf.

Ich möchte an dieser Stelle noch kurz das Ergebnis einer größeren Serie von Augenbestrahlungen erwähnen, welche die Anregung der Pigmentbildung in Pigmentzellen des Auges zum Zwecke hatte. Die durch die Bestrahlung erzielten Reaktionen beschränkten sich ausschließlich auf die Augenlider und die Conjunctiva. Zuweilen, aber erst spät kam es zu einer Katarakt der Linse, nie aber konnte durch Dosen, welche nicht vollständige Zerstörung des Bulbus zur Folge hatten, eine nachweisbare Reaktion des Augeninnern erzielt werden. Die Veränderungen in der Haut der Augenlider boten das Bild der Pigmentverschleppung dar und zwar in einer Weise, welche jede Erwartung überstieg. Häufig fanden sich die Augenlider in ihrer ganzen Tiefe vollständig durchsetzt mit pigmentierten Bindegewebszellen.

Eine nachweisbare Veränderung im Pigmentgehalt des retinalen Pigmentblattes oder der Pigmentzellen der Chorioidea wurde nie festgestellt und auch die Dopareaktion, welche sich zur Zeit der embryonalen Pigmententstehung im Auge positiv fand, blieb vollständig negativ.

Schlußfolgerungen: Die Tierversuche haben ergeben, daß es sowohl durch anhaltende Quarzbestrahlung als auch durch Röntgenbestrahlung gelingt, in der vorher pigmentfreien Meerschweinchenhaut das Auftreten von Chromatophoren in der Cutis zu veranlassen. Das Pigment dieser Chromatophoren ist nicht autochthon in diesen Zellen entstanden; diese Annahme wäre eine gezwungene, es entstammt der Epidermis bzw. den epithelialen pigmentierten Gebilden der Haut. Daß dies tatsächlich der Fall ist, illustriert am deutlichsten der Vorgang beim Unter-



gang pigmentierter Haarbälge. In einer ganzen Reihe von Fällen finden wir die Haarbälge vollständig zerstört; die Epithelzellen der Haarmatrix sind verschwunden, das Pigment aber ist zurückgeblieben. Es hat aber seinen Ort gewechselt und liegt nicht mehr in den Epithelzellen, aber auch nicht frei im Gewebe, sondern in den Zellen des umgebenden Bindegewebes, von welchen es aufgenommen, phagocytiert worden ist. In diesem Vorgang sehen wir in schönster Weise die natürliche Wiederholung unserer Experimente mit künstlichem Melanin veranschaulicht. Statt des eingespritzten Melanins kommt jetzt das natürliche, aus den zerfallenden Haarbalgzellen freiwerdende zur Aufnahme. Die Bilder entsprechen einander vollkommen und finden auch eine Analogie in unserem oben mitgeteilten Fall von Röntgenatrophie beim Menschen.

Wir dürfen in bezug auf die Verhältnisse des Haarbalges jetzt sagen: Die Chromatophoren treten in der Meerschweinchenhaut darum auf, weil die normalen pigmentführenden Haarbalgzellen untergegangen sind und ihr Pigment freigeworden ist, und weil es eine grundlegende Eigenschaft aller Bindegewebszellen ist, freies Pigment wie einen Fremdkörper zu phagocytieren. Diese Annahme gilt sicher nicht nur für den Haarbalg allein, sondern wir dürfen mit Sicherheit annehmen, daß auch die im Papillarkörper liegenden Pigmentzellen ihr Pigment dem Untergang oder der Schädigung von pigmentierten Epidermiszellen verdanken.

Es bleibt uns jetzt noch die Beantwortung der Frage, warum normalerweise in der Meerschweinchenhaut kein Pigment aus der Epidermis in die Cutis austritt. Der Grund dafür scheint mir eine doppelter zu sein. 1. Bedeutet das dichte und weiche Haarkleid einen äußerst wirksamen Schutz gegen äußere Schädlichkeiten irgendwelcher Art, so daß in der Epidermis weder stärkere Lichtreaktionen noch überhaupt entzündliche Reaktionen vorkommen. Der zweite Grund ist die besondere Form, in welcher das Pigment in den epithelialen Zellen liegt. Ich habe dieses Moment bereits eingehend bei Besprechung der Pigmentverhältnisse in der menschlichen Haarpapille erörtert. Ich sprach dort die Ansicht aus, daß ein Austritt geformter Pigmente, als welche ich das stäbchenförmige Pigment der Haare bezeichne, und dem auch das Pigment in Haut und Haaren des Meerschweinchens zugerechnet werden muß, nur durch schwere Schädigung oder Zertrümmerung der Zelle möglich wäre. In den Haaren tritt nur beim Vorgang der Loslösung des Haarbulbus von der Papille Pigment in diese über. Diese Loslösung stellt ein eingreifendes mechanisches Trauma dar, als dessen Folge wir ungezwungen den Untergang einer Anzahl pigmenthaltiger Matrixzellen annehmen dürfen.

Ähnlich müssen die Verhältnisse in der Meerschweinchenhaut sein. Auch hier braucht es eine direkte Zerstörung der Zellen zur Befreiung des in ihnen enthaltenen Pigmentes. Diese Zerstörung erscheint im Verlauf einer intensiven Röntgenreaktion, welche eine lange dauernde, große Labilität der Zellen zur Folge hat, nicht als etwas Ungewöhnliches.

Aber auch bei der Lichtreaktion kann es zum Untergang von Zellen kommen, nur erfolgt dieses viel seltener. Im Verlaufe der Quarzbestrahlungen zeigten die Tiere hin und wieder doch leichtere, mit Desquamation verbundene Entzündungserscheinungen der Haut. Die relativ geringe Zahl von Chromatophoren nach Belichtung, im Vergleich zur Röntgenbestrahlung, spricht auch dafür, daß der Pigmentabfluß nur gering ist. Die Zahl der normalerweise an den haararmen Hautstellen (Ohr, Lippe, Scrotum) vorkommenden Chromatophoren ist gleichfalls eine sehr spärliche und nur in der Nähe der Lidränder reichlich, vielleicht infolge einer besonderen Häufung von Traumen aller Art an diesem ungeschützten Ort.

Wir konnten nun aber auch noch eine zweite Pigmentform in den Chromatophoren röntgenbestrahlter Meerschweinchenhaut antreffen, das sind kleinere und größere, mehr oder weniger homogene Schollen, welche eine Ähnlichkeit haben mit den Pigmentkörnern in den menschlichen Chromatophoren. Die Beobachtung spricht dafür, daß in diesen Fällen wie in der menschlichen Haut gelöstes Pigment aufgetreten und aufgenommen worden ist, eine Erscheinung, welche nach den übrigen Befunden in der Meerschweinchenhaut ganz ungewöhnlich erscheint. Als die Ursache davon muß die tiefgreifende Alteration der Epidermiszellen durch die Wirkung der Röntgenstrahlen angesehen werden, welche ähnlich wie die Altersatrophie der Matrixzellen im ergrauenden Menschenhaar das Auftreten und den Austritt gelösten Melanins bedingt oder ermöglicht. Unter der Strahlenwirkung nähert sich die Pigmentzelle des Meerschweinchens in ihren Pigmenteigenschaften der menschlichen Epidermiszelle, während sie sich normalerweise wesentlich anders verhält wie diese.

Warum die oben erwähnten Autoren bei ihren Bestrahlungen keine nennenswerte Vermehrung der Chromatophoren erzielt haben, erklärt sich z. T. aus der zu kurzen Dauer ihrer Versuche und wohl auch aus der Tatsache, daß sie mit Sonnenlicht arbeiteten. Einzig Grund hat Röntgenstrahlen angewendet und damit auch tatsächlich Pigmentzellen in der Cutis erzeugt. Der Autor geht jedoch über diesen Befund hinweg, da ihm seine Deutung Schwierigkeiten bereitet. Völlig rätselhaft erscheinen mir die Befunde von Meiroswky und Meyer, die nur in Lymphspalten Pigment beobachtet haben wollen. Meine Versuche beziehen sich allerdings auf das Meerschweinchen, allein ich kann



nicht glauben, daß dies allein den Grund für die Divergenz der Befunde bilden soll.

Wennschon weniger zur Sache gehörend, möchte ich nur kurz auf die große Divergenz in der Strahlenempfindlichkeit der einzelnen Pigmentorte hinweisen, welche bei den Versuchen hervorgetreten ist. Besonders bei den Bestrahlungsversuchen am Auge konnte man am selben Schnitt in schönster Weise die drei Reaktionsmöglichkeiten auf die Strahlenwirkung beobachten:

1. Völlige Indifferenz: Pigmentzellen des Auges;
2. Verstärkung der Funktion (Reizung): Epidermiszellen;
3. Vernichtung der Funktion (Lähmung): Pigmentzellen der Haarmatrix.

Auch zwischen der menschlichen und der tierischen Epidermis bestehen starke Unterschiede in der Empfindlichkeit. Wir sahen, daß beim Tier erstaunlich hohe Dosen zuweilen fast reizlos vertragen wurden, während dieselben Dosen beim Menschen eine vollständige Zerstörung der Epidermis und selbst tieferer Gewebsteile zur Folge haben würden.

Die Erklärung für das verschiedene Verhalten muß in folgendem zu suchen sein: Die menschliche Haut stellt ein Organ dar, dessen Leistungsfähigkeit durch die direkte Berührung mit der Außenwelt in höchster Weise und dauernd in Anspruch genommen wird. Dies hat nicht nur eine starke Abnützung, sondern dementsprechend auch eine intensive Regeneration zur Folge, welche auch an die Pigmentbildung quantitativ erhöhte Anforderungen stellt. Die Tierhaut steht in dieser Beziehung vermöge ihres Haarschutzes bedeutend günstiger da und ihre Abnützung und Regeneration ist dementsprechend eine relativ geringe. Erinnern wir uns an die bekannten Gesetze von Tribondeau und Bergonié, wonach die Strahlenempfindlichkeit einer Zelle ein direktes Maß für biologische Aktivität ist, so erscheint uns der Reaktionsunterschied zwischen menschlicher und tierischer Haut nunmehr verständlich.

Die Analyse der Pigmentvorgänge beim Meerschweinchen hat einen didaktischen Wert, denn sie zeigt, daß es bei eingehender Prüfung der Verhältnisse trotz anfänglicher Widersprüche doch möglich ist, auch von der Norm abweichende Erscheinungen auf eine einheitliche Basis zurückzuführen. Zweifellos haben wir in der Meerschweinchenhaut einen Pigmentierungstypus vor uns, wie er vielleicht bei der Mehrzahl der behaarten Säugetiere angetroffen wird. Es wäre aber ein Fehler, daraus auf die grundsätzliche Identität bei sämtlichen Tieren zu schließen, sondern wir müssen uns von Fall zu Fall auf das Auftreten von Abweichungen gefaßt machen, die einer gesonderten Erforschung und Deutung bedürfen.



Als eine solche Abweichung ist eine besondere Form der cutanen Pigmentzellen zu betrachten, welche schon durch ihre Gestalt und Anordnung einen hohen Grad von Selbständigkeit verraten.

Die Kenntnis dieser Pigmentzellen verdanken wir vor allem Adachi. Adachi konnte feststellen, daß in der Cutis vieler Affen zweierlei Formen von Pigmentzellen auftreten. Einmal „kleine, unscheinbare pigmentierte Gebilde", die nur in höheren Lagen des Coriums vorkommen und die er als kleine, pigmentierte Bindegewebszellen auffaßt. Daneben eine morphologisch viel einheitlichere Form von Pigmentzellen, welche in den unteren zwei Drittel der Cutis gelegen sind. Die Zellen beschreibt Adachi als spindelförmig oder sternförmig, tief gefärbt und sehr groß. Die spindelförmigen messen zwischen 80 und 150 μ. Ihre Dicke beträgt gewöhnlich 5—10 μ. Der Kern der meisten Zellen ist von Pigmentkörnern ganz verdeckt. Die Pigmentkörner sind deutlich gröber und tiefer gefärbt, als die des Epithelpigmentes. Die Anordnung der Pigmentzellen ist im allgemeinen horizontal; die Zellen haften häufig an den Gefäßwänden. Die sternförmigen Zellen umspinnen die Gefäßwand netzförmig, zuweilen liegen sie unregelmäßig zerstreut, während sie in der Tiefe mehr horizontal angeordnet sind.

Aus den Untersuchungen von Adachi geht hervor, daß diese zweite Form von Pigmentzellen in hohem Grade unabhängig ist von der Verteilung der epithelialen Pigmentierung, so daß sowohl die eine als auch die andere Pigmentart gesondert angetroffen werden. Als Beispiel für das alleinige Vorkommen der großen cutanen Pigmentzellen führt Adachi Macacus resus und cynomolgus, Cercopithecus callitrichus und Cercopithecus mona an, bei welchen in der Cutis des Unterarmes reichlich Pigmentzellen liegen, obwohl die Epidermis zeitlebens pigmentfrei ist. Ich selbst konnte am Unterarm von Cercopithecus cynomolgus aus der Sammlung des hiesigen anatomischen Institutes diesen Befund bestätigen.

Adachi legt Gewicht darauf, diese großen, verzweigten Pigmentzellen von den höher gelegenen kleinen scharf abzugrenzen. Er vergleicht sie, und darin liegt ein besonderes Verdienst, mit den Pigmentzellen der menschlichen Mongolenflecke, jenen in der Sakralhaut von Kindern mongolischer Rasse nach Blochs Untersuchungen auch beim Weißen mit Regelmäßigkeit auftretenden Pigmentierungen.

Adachi sagt über diese Zellen folgendes: Die Pigmentzellen finden sich hauptsächlich in der unteren Hälfte oder in den unteren zwei Dritteln der Coriumschicht und kommen nie so hoch, sich der Epidermis zu nähern. Die Form der Zellen ist spindelig, die sternförmigen sind etwas seltener. Die Spindel mißt ihrer Länge nach bis zu 130 μ, gewöhnlich aber nur 40—80 μ, ihre Dicke beträgt 4—10 μ. Die Farbe der Zellen ist gelblich-braun. Das Pigment, dessen Körnchen sehr



fein sind, ist in den Zellen im allgemeinen gleichmäßig verteilt und so findet man die meisten Zellen bis in ihre Ausläufer pigmentiert. Der Zellkern ist fast in allen Zellen als mehr oder weniger heller Fleck sichtbar.

Diese großen und schönen Pigmentzellen sind sehr verschieden von den gewöhnlichen, auf das Stratum papillare beschränkten, undeutlichen kleinen. Adachi weist auf den mikroskopischen Befund von Grimm hin und betont, wie wichtig es ihm sei, daß dieser Autor die tiefliegenden großen Pigmentzellen der Kreuzhaut von den gewöhnlichen im Corium gefundenen, höherliegenden kleinen Pigmentzellen unterscheidet.

Adachi findet, daß zwischen den Zellen der Mongolenflecke und den großen Pigmentzellen der Affenhaut sowohl der Lage als auch der Form nach die weitgehendste Übereinstimmung besteht, so daß zwischen ihnen eine Verwandtschaft angenommen werden darf. Adachi betrachtet demnach den Mongolenfleck als den rudimentären Überrest einer in Rückbildung begriffenen Charaktereigentümlichkeit, welche in der Affenhaut noch in voller Ausbildung sich befindet.

Hat schon Adachi auf die Sonderstellung der großen Pigmentzellen im Bindegewebe hingewiesen, so fand dieselbe erst ihre volle Begründung durch die Ergebnisse der Dopareaktion. Bahrawi, ein Schüler Blochs, hat nämlich in den Pigmentzellen beim Mongolenfleck eine positive Dopareaktion gefunden.

Das Resultat der Dopareaktion ist für die Beurteilung dieser Zellgruppe von allergrößter Bedeutung, denn es besagt, daß die Pigmentbildung in ihnen eine autochthone ist und durch die Tätigkeit desselben oxydierenden Fermentes wie in der Epidermis erfolgt. Damit wird ein scharfer Trennungsstrich zwischen den Zellen des Mongolenflecks und den gewöhnlichen cutanen Chromatophoren gezogen. Erstere sind selbständige Pigmentbildner, Melanoblasten, letztere banale sekundär pigmentierte Bindegewebszellen, Chromatophoren.

In Analogie mit dem Befund an Mongolenflecken hat Sato unter Leitung Blochs in den Pigmentzellen eines blauen Naevus positive Dopareaktion erhalten. Die blauen Naevi, die seinerzeit von Tièche ausführlicher beschrieben worden sind, bieten morphologisch ein den Mongolenflecken sehr ähnliches Bild dar, nur ist der Reichtum der pigmentierten Zellen bei ihnen ein noch viel größerer. Ihre Stellung, die bis heute noch völlig rätselhaft war, erfährt durch diesen Befund ebenfalls eine gewisse Aufklärung.

Das Verhalten der Mongolenzellen bei der Dopareaktion läßt es wahrscheinlich erscheinen, daß auch die morphologisch gleichen Pigmentzellen der Affen die Dopaoxydase enthalten. Bisher ist uns mangels



lebenden Materials die Untersuchung mit der Dopareaktion nicht möglich gewesen. Dagegen konnte ich in der Schnauze der grauen Hausmaus Pigmentverhältnisse antreffen, welche mit den von Adachi in der Affenhaut beschriebenen eine gewisse Ähnlichkeit haben.

Im Gebiet der Schnurrhaare der Schnauze weist die Cutis dieser Tiere ein mehr oder weniger stark ausgebildetes Netz verzweigter Pigmentzellen auf. Die Pigmentzellen liegen sowohl in den obersten Schichten der Cutis und hier zuweilen ziemlich dicht, als auch begleiten sie Haarbälge und Gefäße, in ihrem Verlaufe nach der Tiefe. In den tieferen Cutisschichten ist ihre Anzahl bedeutend spärlicher. Am reichlichsten finden sich diese Zellen in der Nähe der Follikelöffnung der Tast- und Schnurrhaare. Hier bilden sie ein kragenförmig den Follikel umschließendes, dichtes Geflecht. Die Zellen sind zum größten Teil sehr langgestreckt, fast fadenförmig. Ihre Fortsätze verlaufen unregelmäßig, so daß sich die Zellen, besonders in Paraffinschnitten, nur ganz unübersichtlich darstellen. Zuweilen sind die Zellen verzweigt oder sternförmig. In der Regel findet man einen etwas kugelförmig erweiterten, zentralen Protoplasmaleib, welcher den Kern enthält.

Die Epidermis sowie auch die äußeren Wurzelscheiden der Haarbälge sind vollständig pigmentfrei und fallen durch ihre außerordentliche Schmächtigkeit auf. Nicht selten ist die Epidermis kaum zwei Zellagen breit.

Die Haarfollikel enthalten z. T. pigmentierte und nichtpigmentierte Haare. Die Pigmentierung der Haare betrifft in erster Linie das Haarmark und in schwächerem Grade die Haarrinde. Besonders interessant ist die Verteilung des Pigmentes im ersteren. Es folgen sich nämlich kurze pigmentierte Zonen in kleineren Abständen, zwischen welchen gleichbreite, vollständig farblose Segmente liegen, während die Pigmentierung der Rinde kontinuierlich ist. Dadurch erhält das Haar ein regelmäßig gebändertes Aussehen, etwa wie die Zahnstange eines Getriebes. Zahlreiche Haare sind nicht über ihre ganze Länge pigmentiert, sondern fast regelmäßig ist bald das obere, bald das untere Ende des Haares pigmentfrei, ja man findet sogar Haare, in welchen die Wurzel und die Haarspitze pigmentiert sind und zwischen beiden eine lange pigmentfreie Zone liegt. Das spricht dafür, daß die Pigmentierung der Haare einem außerordentlich großen Wechsel unterworfen ist. Klinisch gibt sich das durch die eigentümliche Melierung des Haarkleides aus schwarzen und farblosen Elementen kund, wodurch die graue Farbe entsteht. Dopareaktion: Die Dopareaktion ist negativ in der Epidermis, stark positiv in den Haarbulbi pigmentierter Haare, während diejenigen nicht pigmentierter negativ reagieren. In den Pigmentzellen der Cutis ist die Reaktion z. T. vollständig negativ. Es finden sich aber stellenweise vereinzelte Elemente, welche eine schwach positive Reaktion aufweisen. Sie besteht in der Regel in der Dunkelung der mittleren, perinucleären Zone der Zelle, während die Ausläufer sich negativ verhalten. Die reagierende Zone erscheint dunkelgrau, zuweilen nur blaßgrau. Oft hat man den Eindruck, als ob nur die Granula geschwärzt seien, doch kann dieser Eindruck auch auf Täuschung beruhen. Im Gegensatz zu diesen schwach reagierenden Zellen finden sich um die Follikel, nahe unterhalb ihrer Ausmündungsstelle, neben weniger oder nicht reagierenden Zellen solche, die eine kräftige Reaktion aufweisen. Diese stellen sich dar als schwarze fleckförmige Gebilde mit einer Anzahl plumper und feinerer Fortsätze und einem charakteristischen Auslaugungshof.

Die positive Reaktion in den cutanen Pigmentzellen der Mausschnauze beweist ihren selbständigen Charakter. Es handelt sich demnach wie bei den Mongolenzellen um autochthone Pigmentbildner.



Melanoblasten, und nicht um phagocytierende Elemente. Dies letztere ist schon darum unwahrscheinlich, weil die Epidermis frei von Pigment ist.

Ehrmann hat die cutanen Pigmentzellen bei der Maus in Beziehung gebracht zum Haarwechsel, indem er beobachtete, daß nach Abstoßung des Kolbenhaares in den Zwischenraum zwischen den nach der Tiefe wachsenden neuen Epithelzapfen und die junge Papille einzelne Zellen des Chromatophorennetzes einwandern und beim Abwärtswachsen der Matrix mitgenommen werden. Solche Haare werden nach Ansicht von Ehrmann zu pigmentierten Haaren, während jene, bei denen dies nicht geschieht, pigmentlos bleiben. Es erübrigt sich, wegen dieser Befunde in eine morphologische Streitfrage einzutreten, da die Verhältnisse der Dopareaktion aufs deutlichste beweisen, daß die Pigmentbildung in den Epithelzellen der Haarbulbi stattfindet. Sie ist allerdings keine gleichmäßige, sondern eine gleichsam pulsierende, eine Erscheinung, die physiologisch außerordentlich interessant ist, und deren Mechanismus noch der Aufklärung bedarf. Die Annahme einer Wanderung von Melanoblasten ist nicht notwendig, ich konnte mich in meinen Schnitten auch in keiner Weise davon überzeugen.

Durch den Nachweis, daß auch in mesodermalen bzw. im mesodermalen Gewebe liegenden Zellen (Pigmentzellen der Chorioidea, Mongolenzellen, Pigmentzellen der Maus) normalerweise eine selbständige Pigmentbildung stattfindet, ist allerdings der Satz von der Ektodermspezifität der Pigmentgenese, der sich bei den ersten Erfahrungen über die Lokalisation der Dopareaktion aufdrängte, gefallen oder doch sehr in Frage gestellt. Dies muß von neuem dazu anspornen, alle Pigmentorte ohne Rücksicht auf Lage und Charakter in unvoreingenommener Weise zu prüfen*).

In ganz besonderem Maße gilt das für die Pigmentverhältnisse bei

*) Anmerkung bei der Korrektur: Dabei ist es zur Vermeidung von Irrtümern unerläßlich, sich an eine einheitliche Nomenklatur zu halten. Die innerhalb der Epidermis gelegenen häufig verzweigten Pigmentzellen, welche — wie das auch die positive Dopareaktion beweist — eminente Pigmentbildner sind, verdienen und tragen seit Ehrmann den Namen Melanoblasten. Im Gegensatz dazu heißen Chromatophoren die pigmentrezeptorischen Bindegewebszellen im Papillarkörper. Zwischen beiden bestehen wohldefinierte morphologische und funktionelle Unterschiede. Trotzdem kommen immer noch Verwechslungen vor. Das beweist die im 136. Band dieses Archivs erschienene Arbeit von P. Krüger über die Pigmentierung der Haut bei Grampus griseus. Was dort Krüger als Chromatophoren beschreibt, sind — auch den Abbildungen nach — unzweifelhaft Melanoblasten, wie man sie an der Epidermiscutisgrenze auch beim Menschen antrifft. Mit den Chromatophoren Blochs, mit denen sie Krüger vergleicht, haben sie nichts zu tun. Echte Chromatophoren scheinen in der Haut von G. g. ganz zu fehlen. Die Schlußfolgerungen Krügers sind dementsprechend unrichtig.



niederen Tieren, die trotz aller Studien noch nicht genügend aufgeklärt sind. Bloch hat seinerzeit in der Epidermis von Triton cristatus eine positive Dopareaktion gefunden. Die in der Cutis gelegenen Pigmentzellen reagieren nicht, woraus man den Schluß ziehen konnte, daß in ihnen keine Pigmentbildung stattfindet. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Technik der Dopareaktion in der Haut niederer Tiere auf besondere Schwierigkeiten stößt, und daß zunächst negative Befunde mit der größten Vorsicht zu verwerten sind. In diesem Sinne möchte ich auch die neulich von Schmidt über den Feuersalamander mitgeteilten Befunde noch als provisorisch und der Revision bedürftig bezeichnen. Die Verfeinerung der Methodik verspricht klarere Bilder zu geben, als dies bis jetzt der Fall gewesen ist. Auch wird der Zeitpunkt, in welcher die Dopareaktion angestellt wird, nicht gleichgültig sein. Am vorteilhaftesten ist in allen solchen Fällen der Moment der ersten Pigmententstehung im embryonalen Leben, weil diese gewöhnlich mit einer größeren Intensität verläuft und darum einen reichlichen Gehalt an pigmentbildendem Ferment erwarten läßt.

Wir müssen uns immer bewußt sein, daß der Pigmentapparat niederer Tiere eine viel weitgehendere Differenzierung aufweist, entsprechend seiner größeren Bedeutung im Haushalt des ganzen Organismus. Durch die bedeutenden Studien von Fuchs, Ballowitz, Fischel und vielen anderen Autoren wissen wir, daß weitgehende Beziehungen bestehen zwischen Sinnesempfindungen und Pigmentverteilung. Wir wissen, daß vermutlich auf dem Wege der Nervenbahnen Impulse den Pigmentzellen übermittelt werden, welche nicht nur zu Lokomotionserscheinungen an den Zellen Anlaß geben, sondern wahrscheinlich auch auf den Vorgang der Pigmentbildung einwirken. Diese funktionellen Eigentümlichkeiten haben vielleicht weitgehende Unterschiede oder Besonderheiten auch in der Art der Pigmententstehung zur Folge, deren Wesen erst erschlossen werden muß. Betrachtet man die mesodermalen Pigmentzellen vom morphologischen Standpunkte aus, so möchte man sie viel eher den Pigmentzellen der Chorioidea zur Seite stellen als den Chromatophoren der menschlichen Haut. Jene aber bilden, wie ich das nachweisen konnte, ihr Pigment selbst (positive Dopareaktion).

Zu den Hauptbefunden der folgenden Arbeit gehört der Nachweis der Pigmentphagocytose durch die Zellen des Bindegewebes. Wir haben weiter oben die Forderung aufgestellt, daß phagocytiertes Pigment bzw. pigmentierte Bindegewebszellen überall dort angetroffen werden müssen, wo freies Pigment im Gewebe auftritt. Diese Forderung bezieht sich nicht nur auf die Cutis allein, es liegt vielmehr nahe, auch in der Nähe anderer Pigmentorte nach sekundär abgelagertem Pigment zu forschen. Dies dürfte mancherorts auf größere Schwierigkeiten




stoßen, besonders dort, wo die pigmentbildenden Zellen, wie beispielsweise Mongolenzellen oder Pigmentzellen in der Chorioidea, frei im Gewebe liegen und nicht durch eine scharfe Grenzlinie, wie die Epidermiszellen, vom Bindegewebe abgesondert sind. Auch die Dopareaktion gibt in diesen Fällen nicht immer ein klares Bild, und zwar im Hinblick darauf, daß sie sehr häufig nur in einem Teil der echten Pigmentzellen positiv ist, in andern wieder nicht. Auch die morphologischen Kriterien können im Stiche lassen, da es nicht leicht ist. z. B. eine Spindelzelle allein durch ihre Größe von einer anderen Spindelzelle zu unterscheiden.

Der sicherste Weg wird der funktionelle sein, d. i. der Versuch, durch Steigerung der pigmentbildenden Tätigkeit in den autochthonen primären Pigmentzellen das Auftreten bzw. die Vermehrung von phagocytierenden sekundären Pigmentzellen zu bewirken. Meine diesbezüglichen Versuche am Auge sind bisher negativ ausgefallen, und zwar darum, weil es mir nicht gelungen ist, diese Funktionssteigerung zu provozieren.

Es gibt nun aber doch zwei Beispiele auf dem Gebiete der menschlichen Pathologie, bei welchen zweifellos neben der primären Pigmentbildung eine sekundäre Phagocytose im Bindegewebe stattfindet, das sind einerseits die Naevi und andrerseits die malignen Melanome. Schon Wieting und Hamdi haben auf das Nebeneinander von runden pigmentierten Naevuszellen und pigmentierten Bindegewebszellen aufmerksam gemacht. Durch die Dopareaktion wurde die Unterscheidung noch wesentlich erleichtert, indem, wie Bloch nachgewiesen hat, die Naevuszellen positiv reagieren. Auf schönste Weise läßt sich gerade in den Naevi die Pigmentbildung durch Röntgenbestrahlung steigern; man erzielt dadurch häufig nicht nur eine wesentliche Vermehrung des Pigments in den Naevuszellen, sondern auch eine zuweilen enorme Vermehrung des in der ganzen Cutis im Umkreis ausgestreuten phagocytierten Pigmentes. Ich verweise in bezug auf diese Verhältnisse auf eine Mitteilung, die demnächst erscheinen soll.

Dieselben Verhältnisse wie in den Naevi findet man auch in den malignen Melanomen. Auch dort sieht man neben den pigmentierten und morphologisch gut charakterisierten Tumorzellen das Auftreten von oft maximal pigmentierten Bindegewebszellen, welche in Zügen angeordnet im Stroma des Tumorgewebes liegen und nicht selten ganze Pigmentstraßen aus dem Tumor in das übrige Gewebe bilden. Ich habe in einer früheren Arbeit diese Verhältnisse bereits ausführlicher geschildert und mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß bei der Deutung der histologischen Bilder streng auf die Sonderung zwischen primären pigmentierten Tumorzellen und sekundär pigmentierten Bindegewebszellen geachtet werden muß.



Sowohl in den Naevis als auch in den Melanomen wird das phagocytierte Pigment in scholliger Form angetroffen, was auf die Aufnahme gelösten Farbstoffes hindeutet. Bezeichnenderweise entspricht das primäre Pigment in den Geschwulstzellen morphologisch vollkommen demjenigen der Epidermis, d. h. es ist staubförmig und nur bei starker Überproduktion von Pigment schollig, klumpig.

Wir haben in der Meerschweinchenhaut ein Beispiel dafür, daß selbst reichliche Pigmentbildung in der Epidermis noch keineswegs zur sekundären Pigmentbildung, also zur Pigmentverschleppung führen muß, und wir haben die Gründe für dieses Verhalten einerseits in dem mechanischen Schutz durch das Haarkleid und anderseits in dem besonderen Charakter der Pigmentierung (distinkte, stäbchenförmige Gebilde) angenommen. Auch diese Tatsache muß bei der Forschung nach sekundärer Pigmentierung in Rücksicht gezogen werden.

Außer den Befunden sekundärer Pigmentablagerung am Orte der primären Pigmentzellen existieren auch eine Reihe von Beobachtungen über Pigmentverschleppung in entferntere Teile des Körpers. Dahin gehören die Beobachtungen über Pigmentablagerungen in Lymphdrüsen von Riehl, Jadassohn, Schmorl, Adachi, Meirowsky, Meyer sowie jene hochinteressanten Beobachtungen über diffuse Pigmentierung ganzer Organe, ja selbst des ganzen Organismus bei ausgedehnter Melanosarkomatose. Ich erwähne besonders die Fälle von M. B. Schmidt und den neulich publizierten Fall von Takuma Matsunaga.

Beide Autoren konnten bei ihren Fällen eine auffallende diffuse Färbung vieler Gewebe feststellen. Die diffuse Färbung beruhte darauf, daß die normalen präformierten Gewebe, und zwar ihre Zellen, Pigment enthielten, und zwar:

1. die spindeligen Bindegewebszellen in verschiedenen Organen;
2. die Endothelien der Blutgefäße, besonders der Capillaren, und die Kupferschen Sternzellen der Leber;
3. die Reticulumzellen der Lymphdrüsen und
4. die Epithelzellen.

Schmidt fand die gewundenen Harnkanälchen, die Alveolarepithelien der Lunge und die Epithelien der Schilddrüse pigmentiert. Auch in der Leberzelle fiel eine starke braune Körnelung auf, die er nicht als Siderose auffaßte. Auch Matsunaga fand die Epithelien der Niere pigmentiert, dagegen waren die Epithelien vieler anderer Organe und auch der Mundschleimhaut sowie auch die Endothelien in diesen Organen pigmentfrei. Auch die Epidermis wies bloß ihren natürlichen Pigmentgehalt auf. Ich erwähne dieses Detail im Hinblick darauf, daß mir eine Pigmentierung der Epithelien bei meinen Injektionsversuchen mit Melanin nie gelungen ist und auch die Endothelien



wenigstens in späteren Phasen der Pigmentablagerung, kein Pigment enthielten.

Beide Autoren beobachteten das Pigment in Form feiner oder etwas gröberer Körnchen, deren Form nach Schmidt im allgemeinen nach der Natur des Organs variiert. Interessanterweise stellt sich das Pigment in den Kupferschen Sternzellen in Form ganz kurzer, mit der Längsachse verlaufender Stäbchen dar.

Nach der Annahme von Schmidt entstammt das Pigment den Tumorzellen. Den Transport stellt er sich folgendermaßen dar: Der Farbstoff der Tumoren wird gelöst und durch Reduktion entfärbt, in diesem Zustand dem Gewebe zugeführt und in einigen von ihnen unter Oxydation wieder hergestellt. Schmidt stützt sich dabei auf die Erscheinung der Melanurie, welche in seinem Fall auch bestanden hatte und die in der Ausscheidung eines, durch Oxydation an der Luft in ein Melanin übergehenden, farblosen Chromogens besteht.

Eine ganz andere Auffassung wie Schmidt vertritt Matsunaga. Dieser Autor konnte nicht nur in den Tumorzellen, sondern auch in allen pigmentierten Zellen des ganzen Körpers eine positive Dopareaktion erzielen. In der Arbeit fehlen Illustrationen. Aber bei der Beschreibung seiner Befunde drängt sich die Frage auf, ob Matsunaga in der Deutung der Reaktionsbilder nicht zu weit gegangen ist. Die immer wiederkehrende Bemerkung, daß eine deutliche Dunkelung der vorhandenen Pigmentkörnchen erzielt worden sei, ist auffallend. Ich habe früher schon darauf hingewiesen, daß ich die Dunkelung der Pigmentgranula nicht für Dopareaktion spezifisch halte und eigentlich gar nicht zum Reaktionsbild gehörig betrachte. Dieses besteht vielmehr ausschließlich in einer kräftigen, elektiven Schwärzung des Zellprotoplasmas.

Eigene Versuche an drüsigen Organen haben mir gezeigt, daß gerade dort, wegen der außerordentlich leichten unspezifischen Dunkelung der Gewebe, die richtige Beurteilung der Dopareaktion auf große Schwierigkeiten stößt und nicht nur einwandfreie Technik, sondern auch ein gewisser durch die Erfahrung geschulter Blick notwendig ist, um spezifische von nichtspezifischer Reaktion auseinanderzuhalten.

Ich möchte darum den Fall von Matsunaga noch als nicht völlig abgeklärt ansehen und weitere Bestätigungen dieser sehr interessanten Beobachtung abwarten.

Was den Vorgang des Pigmenttransportes anbetrifft, so möchte ich mich vollkommen der Ansicht Schmidts anschließen, daß nicht corpusculäre Teilchen, sondern der Farbstoff in gelöster Form im Körper verteilt wird und erst an Ort und Stelle in der Zelle wieder in granulärer Form auftritt. Nicht ganz kann ich dem Autor folgen in seiner Auffassung, daß der Farbstoff in reduziertem Zustande kreist

und erst in der Zelle durch eine erneute Oxydation zu Melanin sich umwandelt. Der Hinweis auf die Melanurie gibt keine genügende Stütze für diese Auffassung; wenn schon die Melanurie der Ausdruck für das gehäufte Auftreten pigmentbildender Substanzen im Körper ist, so darf doch nicht ohne weiteres auf einen Zusammenhang mit dem Melanin geschlossen werden, da vorerst chemische Anhaltspunkte für eine Identifikation fehlen. Ich glaube, daß der Annahme eines im Serum gelösten Melanins nach unseren experimentellen Erfahrungen nichts mehr im Wege steht, und daß die Vorstellung von einer intermediären Reduktion und Oxydation nicht notwendig ist.

Ganz beiläufig möchte ich bemerken, daß ich durch intrakardiale Injektion von Dopamelanin bei Meerschweinchen nicht imstande gewesen bin, eine Melanurie zu erzeugen, wohl aber die Ausscheidung von Melanin in mehreren Organen (Milz, Lunge, Leber) beobachten konnte.

Zusammenfassung.

I. Zu den charakteristischen Merkmalen der Bindegewebszellen gehört die Fähigkeit, in den Gewebsspalten und Gewebssäften auftretende corpusculäre oder auch gelöste Substanzen in sich aufzunehmen und unter Umständen sehr lange Zeit hindurch zu speichern. Dies betrifft sowohl chemisch indifferente Körper, wie Kohleteilchen (Tusche) und Zinnober, als auch andere Substanzen, wie Blutfarbstoff und vor allem Melanin.

Melanin ist ein in alkalischen Lösungsmitteln und darum auch in der Gewebslymphe und im Blutserum löslicher Körper. Wird natürliches Melanin (durch chemische Extraktion aus Haaren oder pigmenthaltigen Geweben gewonnen) oder künstliches Melanin (Dopamelanin) ungelöst in die Haut eingespritzt, so wird ein Teil desselben von den Bindegewebszellen wie Fremdkörper phagocytiert; der größte Teil geht in den Gewebssäften in Lösung und wird erst in gelöstem Zustand durch die Gewebselemente aufgenommen.

Die Aufnahme gelösten Pigmentes durch Bindegewebszellen erfolgt in der Weise, daß zunächst das ganze Protoplasma der Zelle diffus von dem Pigment durchtränkt wird. Die Pigmentierung kann derart geringgradig sein, daß sie der Beobachtung sich vollständig entzieht. Die diffuse Färbung geht nach kürzerer Zeit zurück und beschränkt sich auf vereinzelte Teile des Zellinhaltes, welche als größere und kleinere schollige Gebilde imponieren. Diese nehmen an Größe immer mehr ab, und es resultieren schließlich etwas unregelmäßige schollige, globoide Granula, ungefähr von der Größe der eosinophilen Granula in Leukocyten, welche als gleichmäßige Granulation im Zellplasma liegen und in dieser Gestalt jahrelang in der Zelle verweilen können.

Diese Form der Granulabildung ist für die Aufnahme gelösten

Melanins in hohem Grade charakteristisch. Die Granula gleichen morphologisch vollkommen den Granula in den natürlichen Chromatophoren der menschlichen Haut.

In dem Zustand der diffusen Pigmentinfiltration der Gewebe mit gelöstem Melanin findet man auch in den kollagenen Fasern und in den Endothelien Pigment. In späteren Stadien werden diese Elemente dagegen stets pigmentfrei angetroffen. Das Pigment geht mit der Zeit völlig in die Bindegewebszellen über, für welche es eine besondere Affinität besitzt.

Die Leukocyten nehmen auch Pigment auf; sie spielen jedoch bei der Pigmentresorption nur eine untergeordnete, zufällige und jedenfalls keine aktive Rolle.

II. Wenn die Eigenschaft der Phagocytose ein Attribut der Bindegewebszellen darstellt, dann ist umgekehrt der Mangel dieser Eigenschaft ein Attribut der epithelialen Elemente. Sowohl die Epidermis als auch die epithelialen Anteile der Haarbälge und Schweißdrüsen verhalten sich gegenüber Tusche, Zinnober, Blutpigment und Melanin vollständig indifferent. Die Infiltration der Gewebe mit diesen Substanzen schließt stets mit scharfer Grenze am Epithel ab.

Eine diffuse Aufnahme von gelöstem Melanin wird nur ausnahmsweise dann beobachtet, wenn eine nachweisliche Schädigung der Zellen vorliegt, oder in der allerersten Phase intensiver Pigmentimbibition. Das in solchen Fällen diffus aufgenommene Pigment wird aber nicht granulär ausgeschieden wie in den Bindegewebszellen, sondern verschwindet nach wenigen Tagen spurlos, vielleicht als der Ausdruck dafür, daß die Epidermiszellen für Pigment ein viel stärkeres Abbauvermögen besitzen als die Bindegewebszellen.

III. Die im Papillarkörper gelegenen cutanen Pigmentzellen der menschlichen Haut stellen vom morphologischen und funktionellen Standpunkt aus keine einheitliche Zellart dar. Sie besitzen dasselbe phagocytäre Vermögen für Tusche, Zinnober, Blutpigment und Melanin wie die übrigen Bindegewebszellen. Ihre Gestalt gleicht vollkommen derjenigen der benachbarten Bindegewebszellen. Sie ist im Papillarkörper polymorph (sternförmig, dreieckig, schollig, klumpig usw.), in den tieferen Schichten mehr spindelförmig. Die Chromatophoren unterscheiden sich von ihren Nachbarzellen allein durch ihren Pigmentgehalt.

Es ist durch Injektion von Melanin möglich, an jedem Ort künstliche Chromatophoren in beliebiger Menge zu erzeugen, welche sich von den natürlichen weder durch ihre Gestalt noch durch das Aussehen und den Chemismus des Pigmentes unterscheiden. Bei reichlicher Pigmentinjektion werden sämtliche Bindegewebszellen in Chromatophoren verwandelt.



Die Chromatophoren enthalten die Dopaoxydase, auf deren Tätigkeit die Pigmentbildung in den Basalzellen der Epidermis und in den Matrixzellen der Haarbulbi beruht, nicht. Die Dopareaktion ist in ihnen ausnahmslos und in jedem Zeitpunkt ihrer Entwicklung negativ.

Aus diesen Tatsachen dürfen wir folgern:

Die Chromatophoren der menschlichen Haut stellen gewöhnliche Bindegewebszellen dar, die Pigment phagocytiert haben. Jede Bindegewebszelle kann zur Chromatophore werden.

Die morphologisch vollkommene Übereinstimmung zwischen den Pigmentgranula der künstlichen und der natürlichen Chromatophoren spricht dafür, daß der Vorgang der Pigmentaufnahme in beiden derselbe ist, d. h. daß die Pigmentierung der Chromatophoren auf der Aufnahme gelösten Pigmentes beruht.

Wo geformtes Pigment phagocytiert wird (wie in der Haarpapille und in der Haut des Meerschweinchens), da behält dieses seine ursprüngliche (stäbchenförmige, körnchenförmige usw.) Gestalt bei.

IV. Das Pigment der menschlichen Chromatophoren stammt aus der Epidermis. Dies geht aus folgenden Tatsachen hervor:

1. Im Papillarkörper der menschlichen Haut finden sich nur dort Chromatophoren, wo in der Epidermis Pigment vorhanden ist oder vorhanden war.

2. Bei Pigmentierungsvorgängen ist die Pigmentierung der Epidermis stets das Primäre, die Pigmentierung der Cutis folgt ihr in einem Zeitintervall von wechselnder Dauer nach; sie ist nicht obligatorisch und an gewisse Bedingungen geknüpft.

3. Bei Depigmentierungsvorgängen schwindet zuerst das Pigment in der Epidermis und erst später, oft viel später (Monate oder Jahre) das Pigment in der Cutis. Man stößt darum nicht selten bei Depigmentierungsvorgängen (Narben, Vitiligo usw.) auf Bilder, welche nur in der Cutis Pigment zeigen.

Der Zusammenhang zwischen beiden Pigmenten ist demnach ein unbestreitbares und ebenso unbestreitbar ist die Tatsache, daß die Chromatophorenpigmentierung die untergeordnete Erscheinung darstellt und selbständig nie auftritt.

Die Chromatophorenpigmentierung ist von dem Zustand der pigmentbildenden Epidermiszellen abhängig. Entzündungszustände (Lichen ruber, Psoriasis usw.), schädigende Momente anderer Art (Strahlenwirkung) haben eine oft enorme Vermehrung der Chromatophoren zur Folge.

Eine der wichtigsten Ursachen, vielleicht die einzige Ursache des Pigmentaustritts aus den Epidermiszellen

ist demnach die Schädigung oder eine degenerative Alteration dieser Zellen. Durch diese Schädigung wird eine Insuffizienz für Pigmentretention erzeugt. Ob das Pigment in gelöster Form oder als Pigmentkorn die Zelle verläßt, ist noch unentschieden.

Ein gewisser Grad von Insuffizienz oder eine latente Neigung dazu scheint schon der normalen menschlichen Epidermiszelle eigentümlich zu sein, allerdings in einem individuell und örtlich sehr verschiedenen Grad. Es gibt aber auch Integumente, in welchen trotz stärkerer Pigmentierung der Epidermis die Chromatophoren fast oder ganz fehlen.

In allen Fällen von Chromatophorenpigmentierung in scheinbar normaler Haut (Achselfalten, Nacken, Präputium usw.) ist in erster Linie an schädigende Momente (Druck. Reibung, Zerrung, Licht, Wärme usw.) zu denken.

Hieraus ergeben sich folgende zum Teil als Arbeitshypothesen geltende Sätze:

Die Chromatophoren der menschlichen Haut sind die Folge einer Pigmentinsuffizienz der Epidermiszellen.

Die Pigmentinsuffizienz ist die Äußerung einer Zellschädigung oder einer Degeneration.

Die Chromatophoren sind demnach kein integrierender Bestandteil im normalen Pigmentstoffwechsel.

Die Epidermiszelle ist imstande, ihr Pigment selbständig abzubauen.

Die Pigmentabgabe an die Cutis ist ein pathologischer Vorgang und stellt keinen normalen in teleologischem Sinne etwa regulatorisch wirkenden Mechanismus dar.

Das von den Chromatophoren aufgenommene Pigment kann Monate und selbst Jahre lang in der Zelle verbleiben. Es unterliegt dabei einem mehr oder weniger intensiven Abbau, der beim Menschen sehr langsam, beim Tier (Meerschweinchen) rascher verläuft.

Der Umstand, daß im Papillarkörper neben pigmentführenden auch pigmentfreie Bindegewebszellen liegen, ist kein Beweis dafür, daß zwischen beiden ein prinzipieller Unterschied besteht. Die experimentellen Erfahrungen sprechen dafür, daß in der Pigmentaffinität gewisse Schwankungen bestehen und daß immer einzelne Zellen eine besondere phagocytäre Kraft zu besitzen scheinen. Dies erklärt sich vielleicht einfach dadurch, daß die betreffenden Zellen in der Nachbarschaft von Gewebsspalten liegen, welche von den Gewebssäften bei ihrer Strömung bevorzugt werden.

V. In der behaarten Haut von Säugetieren (Meerschweinchen) Kaninchen) fehlen die Chromatophoren ganz oder fast ganz. Man findet sie mit Regelmäßigkeit nur an den haarlosen (Augenlider) oder haararmen Stellen (Scrotum, Lippe, Ohren). Das Pigment der Chromato-



phoren gleicht bei diesen Tieren morphologisch vollkommen dem Epidermispigment. Es handelt sich darum wahrscheinlich um die Aufnahme geformter Pigmentkörner und nicht um gelöstes Pigment wie beim Menschen. Spritzt man den Tieren gelöstes Pigment in die Haut ein, dann erscheint das phagocytierte Pigment schollig wie beim Menschen.

Der Grund für die Abwesenheit von Chromatophoren in der tierischen Haut ist in erster Linie in dem Schutz des Haarkleides gegen Licht und Traumen zu erblicken. Vielleicht spielt auch die Struktur der epithelialen Pigmentkörner, die größer und distinkter sind wie beim Menschen, eine Rolle.

Durch Rasur der Haare und lange fortgesetzte Belichtungen mit der Quarzlampe gelingt es, mit Regelmäßigkeit an jeder Stelle Chromatophoren zu erzeugen, auch dort. wo vorher keine einzige Pigmentzelle in der Cutis gelegen hatte.

Am stärksten ist die Chromatophorenbildung nach Röntgenbestrahlung. Ihre Vermehrung ist oft eine enorme. Die Bedeutung der Zellschädigung und des Zellunterganges für die Chromatophorenbildung tritt am deutlichsten zutage beim Untergang der Haarfollikel. Hier ist der Übergang des epithelialen Pigmentes aus den zerfallenden Bulbuszellen in das umgebende Bindegewebe evident.

Die durch die Strahlenwirkung bedingte Zellalteration in der Epidermis geht so weit, daß es im Gegensatz zur Norm auch zum Austritt vermutlich gelösten Melanins wie beim Menschen kommt, denn neben geformten epithelialen Pigmentkörnern treten in den Chromatophoren auch schollige, globöse Elemente auf.

VI. Die menschliche und auch die tierische Haarpapille ist in der Norm frei oder fast frei von Pigment. Für ihre Pigmentierung kommen in erster Linie zwei Ursachen in Betracht:

1. Der Vorgang des Haarwechsels.
2. Die senile Degeneration der Matrixzellen beim Ergrauen der Haare.

Beim Haarwechsel werden durch die Ablösung des Kolbenhaares von der Papille eine Anzahl von Matrixzellen zerstört und das aus ihnen freiwerdende Pigment wird von Bindegewebszellen der Papille aufgenommen. Im Zeitpunkt lebhaften Haarwechsels beim Menschen kurz nach der Geburt findet man darum am regelmäßigsten und häufigsten pigmentierte Haarpapillen. Das Pigment in den Haarpapillen gleicht morphologisch vollkommen dem epithelialen (Stäbchenform); es handelt sich demnach, wie in der tierischen Haut, um die Aufnahme geformter Pigmentkörner.

Beim Ergrauen der Haare tritt als ein Zeichen der Altersdegeneration häufig, aber nicht regelmäßig eine Pigmentinsuffizienz der Matrixzellen ein, welche der Insuffizienz geschädigter Epidermiszellen vollständig analog ist. Die Folge davon ist ein stärkerer Abfluß von wahrscheinlich gelöstem Pigment in die Haarpapillen und in das Bindegewebe ihrer Umgebung. Dort wird es zumeist in der charakteristischen schollig-globösen Form angetroffen, wie in den Chromatophoren des menschlichen Papillarkörpers.

VII. Neben den im Papillarkörper und in den Haarpapillen gelegenen Chromatophoren gibt es noch eine zweite Art von cutanen Pigmentzellen, welche nicht nur morphologisch sich von den anderen durch ihre viel größere und charakteristischere bandförmige Gestalt und durch ihren tiefen Sitz unterscheiden, sondern auch in ihrer Beziehung zum epithelialen Pigment eine vollkommene Unabhängigkeit verraten. Es sind das die von Adachi in der Affenhaut beschriebenen und in ihrer Eigenheit richtig erkannten Pigmentzellen. Ihr Analogon in der menschlichen Haut sind die Pigmentzellen der Mongolenflecke (Adachi). Nach den Untersuchungen Bahrawys, eines Schülers von Bloch, ergeben die Pigmentzellen der Mongolenflecke eine positive Dopareaktion. Sie enthalten somit die Dopaoxydase und sind darum als eine selbständige pigmentbildende Zellgruppe anzusehen, welche den Pigmentzellen der Epidermis gleichgestellt werden muß und mit den banalen Chromatophoren der Cutis nichts gemein hat.

Ähnliche Pigmentzellen finden sich in der Schnauze der grauen Hausmaus, deren Epidermis vollkommen pigmentlos ist. Auch hier gelingt es mit der Dopareaktion den Nachweis der Dopaoxydase zu erbringen.

Die Tatsache, daß in der Cutis zweierlei Arten von Pigmentzellen (autochthone und receptorische) angetroffen werden, macht aprioristische Verallgemeinerungen der erhobenen Befunde auf die Pigmentverhältnisse bei anderen Tieren (z. B. Amphibien) illusorisch und verlangt eine sorgfältige Aufklärung der Pigmentvorgänge von Fall zu Fall.

VIII. Das Pigmentkorn der Chromatophoren besteht in Analogie mit den übrigen, auch den epithelialen Pigmentgranula aus einer Grundsubstanz, an welche das Melanin fest gebunden oder adsorbiert ist. Durch alkalische Lösungsmittel, in welchen sich Melanin selbst leicht löst, gelingt es nicht, das Pigmentkorn zu lösen.

Die Grundsubstanz unterscheidet sich in ihren Eigenschaften nicht wesentlich vom übrigen Protoplasma der Zelle und ist darum färberisch mit den gewöhnlichen Methoden nicht darstellbar. Es handelt sich vermutlich um einen eiweißartigen, halbfesten oder zähflüssigen



Protoplasmabestandteil, welcher das Pigment in elektiver Weise aufnimmt und festhält.

Die gute Färbbarkeit des Pigmentkornes, auch des unvollständig gebleichten, für manche Farbstoffe (Safranin: rot, Pyronin: rot bis rotbraun, Methylenblau: grün usw.) beruht auf der Färbbarkeit des Melanins und nicht des Pigmentträgers.

Eine Beziehung zwischen Pigmentkorn und Zellkern besteht bei den Chromatophoren nicht, ebensowenig wie eine Beziehung zu Mastzellengranulationen.

IX. Ein Indicator für das Alter der Chromatophorenpigmentierung ist die Reaktion mit Silbernitrat. Bei frischen Pigmentablagerungen fällt dieselbe negativ aus, erst mit der Zeit (im Verlauf von Tagen und Wochen) wird sie positiv.

Die Silberreaktion des Pigmentkorns ist eine Bindungsreaktion und beruht auf der Entstehung von schwarzem Silbermelanin. Sie stellt demnach keinen Reduktionsvorgang dar. Eine Reduktion tritt erst in der Folge ein. Sie ist jedoch durchaus unspezifisch und entspricht einem allgemeinen Verhalten organischer Silberverbindungen bei Einwirkung bestimmter Faktoren (Licht, Luft usw.).

X. Die vollkommene Übereinstimmung, welche zwischen Dopamelanin und dem natürlichen Melanin der Chromatophoren in morphologischer, tinktorieller und chemischer Beziehung besteht, rechtfertigt nicht nur die experimentelle Anwendung von Dopamelanin, sondern ist auch ein weiterer Beweis dafür, daß Dopa und Dopamelanin den natürlichen Pigmentsubstanzen sehr nahestehen müssen.

Literatur.

(Ausführliche Literaturangaben bei Adachi, Meirowsky, v. Szily, Bloch u. a.).

Adachi, B., Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol. **6**. 1903. — Bergonié. Nouveau traité de pathologie générale 1912. — Bizzozzero, Giornale della R. Accademia Med. Torino **59**. — Bloch, Br., Arch. f. Dermat. u. Syphil. **124**. 1917; **135**. 1921. — Bloch, Zeitschr. f. phys. Chem. **93**. 1917. — Bloch und Ryhiner. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **5**. 1917. — Bloch und Löffler, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **121**. 1917. — Brahn und Schmidtmann, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **221**. 1920. — Breul, Inaug.-Diss. Jena, Gust. Fischer 1896. — Cone. C., Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **1**. 1907. — Ehrmann, S., Bibl. medica **2**. Heft 6. 1896. — Gortner, A. R., Journ. of Biol. Chem. **10**. 1911. — Grimm. Dermatol. Zeitschr. **2**. 1895. — Grund, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat., Suppl. **7**. 1905. — Halpern, Arch. f. Dermat. u. Syph. **23**. 1891. — Hellmich, Monatsh. f. prakt. Dermatol. **45**. 1907. — Heudorfer, Arch. f. Dermatol. u. Syph. **134**. 1921. — Jadassohn, Arch. f. Dermatol. u. Syph. **24**. 1892. — Jakobi, Inaug.-Diss. Königsberg 1912. — Jarisch, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **23**. 1891 und **24**. 1892. — Karg, Arch. f. Anat u. Physiol., anat. Abt. 1888. — Kölliker.



Anat. Anz. 1887 und Zeitschr. f. wiss. Zool. **2.** 1850 und **45.** 1887. — Masson, Bullet. d. l. réunion dermatol. et syphil. du Straßbourg, 20. März 1921. Anhang zum Bull. d. l. soc. franc. d. derm. et syph. März 1921. — Matsunaga, T., Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **22.** 1919. — Meirowsky, Monatsh. f. prakt. Dermat. **42,** 1906; **43.** 1906; **44.** 1907. — Meirowsky, Über den Ursprung des melanotischen Pigmentes der Haut und des Auges, Leipzig 1908, Verlag von Werner Klinkhardt. — Meyer, H., Dermat. Zeitschr. **32.** 1921. — Mertsching, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **116.** 1889. — Miescher, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **30.** 1919. — Miescher, Die Pigmentgenese im Auge nebst Bemerkungen über die Natur des Pigmentkorns. Arch. f. mikr. Anat. 1921 bis 1922. — Reinke, Arch. f. mikr. Anat. **43.** 1894. — Riehl, Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syphilis 11. Jahrg. 1884. — Salkowsky, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227.** 1920. — Sato, Derm. Wochenschr. **73.** 1921. — Schmidt, M. B., Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **163.** 1901; und Bericht d. l. intern. pathol. Kongr. in Turin 1912. — Schmorl, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **4.** 1893. — Wieting u. Hamdi, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. **42.** 1907.

(Aus der dermatologischen Universitätsklinik in Kiel
[Direktor: Prof. Dr. *V. Klingmüller*].)

Untersuchungen über die Methodik und den klinischen Wert der Goldsolreaktion im syphilitischen Liquor cerebrospinalis.

Von

Dr. **O. Grütz,**
Assistent der Klinik.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Januar 1922.)

Die Untersuchungsmethoden, die sich für die Syphilisdiagnostik als unentbehrlich und von dauerndem Wert erwiesen haben, wie etwa die Wassermannreaktion und die *Nonne-Apelt*sche Globulinreaktion, haben in wenigen Jahren einen Siegeslauf durch die ganze Welt angetreten und gehören heute zum unbestrittenen Allgemeingut klinischer Diagnostik. Die vor 9 Jahren bereits von *G. Lange* angegebene Goldsolreaktion dagegen, die der Liquoruntersuchung eine grundsätzlich neue Richtung von größter Tragweite wies, hat sich bisher bedauerlicherweise noch nicht den ihr nach ihrem hohen Range gebührenden Platz in der Reihe der Untersuchungsmethoden erobert; erst in der letzten Zeit scheint die Erkenntnis sich allmählich Bahn zu brechen, daß bei der Lues die diagnostischen Möglichkeiten hinsichtlich des Liquor cerebrospinalis mit den *Nonne*schen vier Reaktionen nicht erschöpft sind, daß vielmehr zu einer kompletten Liquordiagnostik die Goldsolreaktion, bzw. allgemeiner gesagt eine kolloidchemische Reaktion unbedingt hinzugehört. Von den drei Kolloidreaktionen, die diagnostische Verwendung finden, hat sich eine, die Berlinerblaureaktion von *Kirchberg*, für die feinere Diagnostik als nicht ausreichend erwiesen und kommt daher für die regelmäßige Anwendung kaum in Betracht. Dagegen haben die Mastix- und die Goldsolreaktion allem Anschein nach begründete Aussicht, auf einen der ersten Plätze in der Reihe der diagnostischen Methoden erhoben zu werden, wie sich aus unseren klinischen Untersuchungen erweisen wird, die sich aus später zu erörternden Gründen fast ausschließlich auf die Goldsolreaktion (G.-R., wie wir sie künftighin kurz bezeichnen wollen) erstrecken. Sie entstand im Jahre 1912 aus dem Bestreben *C. Langes*, das Prinzip



von *Zsigmondys* „Goldzahl“ [1]) für die Unterscheidung luetischer und nichtluetischer Sera zu benutzen und etwaige Unterschiede hierbei aufzudecken. Im Serum ließen sich aber zunächst keine brauchbaren Resultate erzielen, obwohl der Autor die Möglichkeit hierzu nicht für ausgeschlossen hielt. Neuerdings hat *J. K. Mayr* wieder Versuche in der gleichen Richtung angestellt und gefunden, daß bei Verwendung eines „*geeigneten*“ Goldsols sehr wohl Unterschiede in der Beeinflussung des Goldsols durch luetische bzw. nichtluetische Seren sich sichtbar machen lassen, insofern als die Goldlösung bei Lues in viel stärkerer Verdünnung (bis zu 1 : 40 Millionen) noch ausgeflockt wird, während normale Sera das Maximum der Ausflockung schon bei stärkerer Konzentration erreichen und von $1 : 2^1/_2$ Millionen ab keine sichtbare Veränderung des Goldsols mehr hervorrufen. Nach den vergleichenden Untersuchungen von *Mayr* ist aber dieses Hervortreten der Ausflockungsunterschiede bei den Seren durchaus an eine „richtige“ Goldlösung gebunden, die eine ganz bestimmte „Ausflockungsbereitschaft“ besitzen muß. Davon wird nachher noch die Rede sein. Jedenfalls scheinen auch die *Mayr*schen Ergebnisse dafür zu sprechen, daß sich vielleicht doch für das Serum eine brauchbare Goldsolmethode wird finden lassen. — *Lange* dehnte darauf seine Versuche auf den Liquor aus und stellte zunächst fest, daß mit Wasser fortlaufend verdünnter Liquor auf Goldsol in den Anfangsverdünnungen nach Zusatz von 10 proz. NaCl-Lösung Goldschutz ausübt, und daß derselbe parallel mit dem Verdünnungsgrade des Liquors kontinuierlich abnimmt, so daß also in den ersten Röhrchen das Goldsol unverändert bleibt, während es in den späteren Verdünnungen immer stärker ausgeflockt wird. Dieses Phänomen ließ aber auch keine deutliche klinische Unterscheidung zwischen luetischem und nichtluetischem Liquor zu. Auf der Suche nach einer für Lues spezifischem Eiweißreaktion im Liquor hat neuerdings *Kafka* diese *Lange*sche Methode der Bestimmung des Goldschutzes von mit Wasser verdünntem Liquor wieder aufgegriffen und gefunden, daß negativer Liquor einen deutlich geringeren Goldschutz ergibt als positiver. Der Autor neigt zu der Annahme, daß aus solchen Befunden bei geeigneter Technik sich vielleicht noch manches für die Liquordiagnostik wird herausholen lassen. — Gegen die Verdünnung des Liquors mit Wasser erhob sich *Lange* dann das Bedenken, daß gewisse wichtige Eiweißkörper — insbesondere wohl Globuline und Nucleoproteide — im Wasser ausgeflockt werden (worauf ja die be-

[1]) Dem Prinzip der „Goldzahl“ liegt bekanntlich die Tatsache zugrunde, daß Eiweißkörper in ganz bestimmten Mengenverhältnissen die Ausflockung von Goldsol durch Elektrolyte verhindern, also „Goldschutz“ ausüben. Man nennt diejenige Gewichtsmenge eines Eiweißkörpers seine nur für ihn charakteristische „Goldzahl“, die imstande ist, 5 ccm Goldsol vor der Ausflockung durch 0,5 ccm einer 10 proz. NaCl-Lösung zu schützen.



kannte *Klausner*sche Reaktion beruht), da sie sich nur in verdünnten Neutralsalzlösungen gelöst erhalten. Er verwandte zur Verdünnung des Liquors also fortan Kochsalzlösung, und zwar 0,4 proz., weil dies die geringste Konzentration ist, in der einerseits sich Globuline gerade noch gelöst erhalten, während sie andererseits das Goldsol noch nicht zur Ausfällung bringt. Bei dieser Versuchsanordnung fand *Lange* die hochbedeutsame Tatsache, daß der mit 0,4 proz. NaCl-Lösung verdünnte Liquor von Syphilitikern Ausflockungen charakteristischer Art im zugesetzten Goldsol hervorrief, während Liquor gesunder Menschen das Goldsol völlig unverändert ließ. Das Resultat dieser Ausflockungen, die nicht dem Verdünnungsgrade parallel gehen und sich deshalb von den kontinuierlich mit der Stärke der Verdünnung zunehmenden Ausflockungen beim sog. „Goldschutz" grundlegend unterscheiden, die vielmehr bei einer ganz bestimmten Verdünnungszone ihr Maximum erreichen, wurde von *Lange* in Kurvenform auf einem Koordinatensystem aufgezeichnet und führte zur Aufstellung verschiedener Kurventypen, die in den von *Lange* seinerzeit festgelegten Normen auch heute größtenteils noch durchaus gültig sind. Die Ausflockungen kündigen sich in ihrer Stärke durch die Farbenveränderungen an, die das rote Goldsol erleidet und die nach der *Lange*schen Einteilung von rot über rotviolett, violett, blaurot, blau, hellblau bis zu weiß führen, womit die totale Ausflockung erreicht ist. Die Farbumschläge sind bei der Betrachtung der Reaktionsreihe gegen einen weißen Untergrund bei Tageslicht sehr sinnfällig. — *Eskuchen* hat auf Grund der durch verschiedene Autoren (*Eicke*, *Eskuchen*, *Kafka* u. a.) bestätigten und erweiterten Goldsolbefunde in seinem Buche „Die Lumbalpunktion" folgende Kurventypen als charakteristisch für die verschiedenen in Frage kommenden Krankheitsbilder hingestellt:

Lues II. mit „meningealer Reizung": $^1/_{40}$—$^1/_{80}$ ++ (violett).

Tabes: $^1/_{40}$—$^1/_{80}$ ++++ (blauweiß).

Lues cerebrospinalis: sofort $^1/_{40}$—$^1/_{80}$ ++++ (blauweiß), nach $^1/_2$ Stunde $^1/_{10}$—$^1/_{160}$ ++++ (blauweiß).

Paralyse: $^1/_{10}$—$^1/_{640}$ +++++ (weiß).

Meningitis purulenta: $^1/_{640}$—$^1/_{1280}$ ++++ (blauweiß).

Meningitis tuberculosa: $^1/_{320}$—$^1/_{640}$ ++ (violett).

Blutbeimengung: $^1/_{640}$—$^1/_{1280}$ ++ (violett).

Da verschiedene Autoren die Farbbezeichnungen durchaus unnötigerweise willkürlich abgeändert haben, so bemerken wir hier gleich, daß es uns zweckmäßig erscheint, die *Lange*sche ursprüngliche Farbenskala beizubehalten, zumal sie die Farbumschläge durchaus richtig wiedergibt, und Abkürzungen bzw. Vereinfachungen der Skala durch Fortlassen einiger Farbennuancen oder die Wahl anderer Farbenbezeichnungen, wie sie von verschiedenen Autoren beliebt wird, nicht

nur nicht dazu dienen, die Vergleichbarkeit der verschiedenen Untersuchungsergebnisse zu erleichtern, sondern eine einheitliche Beurteilung der Resultate mehrerer Untersucher direkt erschweren. Sodann wäre es zweckmäßig, in der Literatur eine einheitliche Schreibweise zur Bezeichnung des Reaktionsausfalls einzuführen und die bisher übliche und unschöne Bezeichnung mit vielen Kreuzchen (z. B. weiß ++++++) durch folgendes Schema zu ersetzen. Wenn man die Farben:

rot	=	0
rotviolett	=	I
violett	=	II
blaurot	=	III
blau	=	IV
hellblau	=	V
weiß	=	VI

setzt und als Exponent dem Verdünnungsgrad (40, 80, 160 usw.) beifügt, so könnte ganz eindeutig z. B. aus G.-R. = 40^{II} oder G.-R. = $40-80^{V}$ herausgelesen werden, daß das Maximum der Ausflockung bei $^1/_{40}$ mit dem Farbumschlag violett bzw. bei $^1/_{40}-^1/_{80}$ mit dem Farbumschlag hellblau sich befunden hat. Für die sog. Paralysenkurve würde die Schreibformel lauten $10-320^{VI}$ usw. Diese Schreibweise — eine ähnliche hat sich ja für die Bezeichnung der Wasserstoffionenkonzentration bereits allgemein eingeführt, z. B. p_H = 7,4 anstatt $10^{-7,4}$ — würde die lästige Beigabe von Kurven zu den Arbeiten oder jedesmalige wörtliche Farbenbenennung vielfach überflüssig machen. Eine ähnliche Bezeichnungsweise mit Zahlen, die auch *Weigeldt* empfiehlt, ist von *Kaplan* und *Lafora* angewendet worden, die durch Nebeneinanderreihen der Zahlen, die den Farbumschlägen entsprechen, die ganze Kurve niederschreiben. Ich halte meine Schreibweise bei gleicher Deutlichkeit für kürzer und zweckmäßiger und möchte sie deshalb für die allgemeine Einführung empfehlen.

Vorwiegend *Eskuchen*, *Eicke*, *Kafka* u. a. hatten schon frühzeitig auf die Wichtigkeit der G.-R. für die Liquordiagnostik in verschiedenen Arbeiten hingewiesen und *Eskuchen* insbesondere ihre allgemeine Einführung als „fünfte Reaktion" mit Recht dringend gefordert. Leider ist sein und anderer Autoren Ruf mehr oder minder ungehört verhallt, denn auf die zahlreichen Institute, die sich mit serologischer Luesdiagnostik befassen, kommen auch heute anscheinend nur wenige, die sich der G.-R. bedienen. Dies ist im Interesse der brennenden Fragen, die bezüglich der Art und des Ablaufs der Erkrankungen des Zentralnervensystems in den verschiedenen Stadien der Syphilis noch der Lösung harren, sehr zu bedauern. Wir haben nämlich in der G.-R., wie später noch dargetan werden wird, ein Untersuchungsmittel von einer Feinheit und Empfindlichkeit in der Hand, welche die aller anderen cytologischen, chemischen und serologischen Methoden weit übertrifft.

Aber in dieser Empfindlichkeit lag zugleich ein gewisser Nachteil. der manche Untersucher vorzeitig die Untersuchungen abbrechen und zu einem wenig günstigen Urteil über die Methode kommen ließ, die einen, weil sie der Schwierigkeiten bei der Bereitung des Goldsols nicht Herr wurden, die andern, weil sie nach unzureichender Erprobung auf zu schmaler Basis auch klinisch keine besonderen Vorteile von der Reaktion zu sehen glaubten. Die hauptsächlichste technische Schwierigkeit liegt bekanntlich in der Bereitung des Goldsols, das nach der Originalvorschrift von *Lange* folgendermaßen hergestellt wird. Auf 1000 ccm frisch doppelt destilliertes Wasser gibt man 10 ccm 1%ige Goldchloridlösung und 10 ccm 2%ige Pottaschelösung hinzu, kocht kurz auf und setzt nach Auslöschen der Flamme, 10 ccm 1%iges Formol (1 ccm der käuflichen konzentrierten Formaldehydlösung auf 100 H_2O) schnell, aber portionsweise unter starkem Umschütteln hinzu. Nach einiger Zeit färbt sich die Flüssigkeit schwach rosa, wird allmählich dunkler, bis zu schließlich satt purpurroter Färbung, die nicht bläulich sein, sondern eher einen Stich ins Gelbliche haben soll. Gutes Goldsol muß auch im auffallenden Licht vollkommen klar sein, vielfach zeigen die Lösungen jedoch einen rauchigen Schimmer, der die Verwendbarkeit der Lösung nicht ausschließt. Auf keinen Fall dürfen jedoch Lösungen mit bläulichem Ton benutzt werden, da sie keine exakten Resultate ergeben.

In die Technik der Goldsolbereitung fand bald noch eine andere von *Eicke* 1913 angegebene Methode Eingang, die wie folgt lautet: 1 Liter ganz frisch destilliertes Wasser wird mit 10 ccm einer 1 proz. Goldchloridlösung und 5 ccm einer 5 proz. Traubenzuckerlösung zum Sieden erhitzt. Gleich nach dem Aufkochen wird tropfenweise eine 5 proz. Pottaschelösung hinzugesetzt solange bis die kochende Flüssigkeit eine tiefdunkle Farbe angenommen hat. Es sind dazu etwa 3,6 bis 4,0 ccm Pottaschelösung erforderlich. Das Wasser muß absolut frisch destilliert, ebenso müssen die Traubenzucker- und Pottaschelösung unmittelbar vor dem Gebrauch frisch hergestellt sein.

Leider haben fast die Mehrzahl der späteren Autoren weder die *Lange*sche noch die *Eicke*sche Vorschrift brauchen können, sondern wieder eigene Modifikationen erfunden, so daß jetzt — natürlich nicht gerade zum Vorteil für die Bewertung und allgemeine Einführung der Goldsolreaktion — die Zahl der verschiedenen Methoden fast so groß ist wie die der Autoren, die sich mit der G.-R. befaßt haben; und wenn die neuen Methoden, die natürlich alle als „Verbesserungen" gedacht sind, weiter so wie bisher zunehmen, dann muß man wohl darauf gefaßt sein, daß wir uns von dem Ziele, zu einem einheitlichen Werturteil über die Goldsolreaktion zu gelangen, immer weiter entfernen. anstatt uns ihm zu nähern. Aber es scheint mir, daß sich bei der G.-R.

eine ähnliche Entwicklung vollziehen wird, wie wir sie in der Geschichte der Wassermannreaktion erlebt haben, nämlich auf dem Umwege über viele Modifikationen die schließliche Rückkehr zur Originalmethode als der besten. Nach Durchprüfung sämtlicher bisher vorgeschlagenen Methoden, von denen ich nur die von *Oetiker*, *Neufeld*, *Mayer*, *Schaffer* und *Weigeldt* nenne, kann ich nicht im geringsten erkennen, daß sie irgendeine Verbesserung bedeuten. Mir ist die Goldsolbereitung nach *Lange* nur selten mißlungen, ganz ungemein viel seltener besonders als alle mit Traubenzucker als Reduktionsmittel arbeitenden Modifikationen. Wenn seitens mancher Autoren (z. B. *Weigeldt*) über mangelnde Empfindlichkeit des *Lange*schen Goldsols geklagt wird, so trifft dies wohl ausnahmsweise manchmal, aber durchaus nicht allgemein zu, und zudem erscheint mir mancher Zweifel daran erlaubt, ob es zweckmäßig ist, bei einer schon ohnehin sehr empfindlichen Reaktion durch ein besonders leicht ausflockbares Goldsol — denn darauf läuft es bei dem mit Traubenzucker reduzierten Goldsol nach *Schaffer* und *Weigeldt*, dem die Autoren eine ganz besondere Empfindlichkeit nachrühmen, hinaus — den Grad der Empfindlichkeit sozusagen auf die Spitze zu treiben. Ich sehe darin eine Gefahr in dem Sinne, daß skeptische Untersucher infolge einer derartig hochgradigen Empfindlichkeit, welche zugegebenermaßen (*Weigeldt*) auch bei normalen Liquores noch deutlich positive Ausschläge ergibt, leicht den Wert und die Brauchbarkeit der G.-R. in Zweifel ziehen können. Deshalb gebe ich nach sehr langen vergleichenden Untersuchungen, in denen ich oft 6—8 verschiedene Goldsole nach *Lange* nebeneinander und mit dem Goldsol *Schaffer* geprüft habe, dem nur ganz selten einmal wirklich unterempfindlichen Goldsol nach *Lange* entschieden den Vorzug. Denn ebenso selten wie das Formolgoldsol nach *Lange* wenig empfindlich ist, ebenso häufig haben wir das Goldsol nach *Schaffer* und *Weigeldt* überempfindlich gefunden. Und das letztere halten wir für den größeren Fehler, weil es zu mehr falschen Resultaten führt. Daß wir auch mit dem *Lange*schen Formolgoldsol noch eine sehr beträchtliche Empfindlichkeit gegenüber den anderen Liquorreaktionen erzielt haben, wird sich aus unserer Statistik im klinischen Teil noch erweisen.

Für jeden Untersucher, der sich erfolgreich mit der G.-R. befassen will, ist es nötig, sich von vornherein klar darüber zu sein, daß die Kolloidreaktionen im Verhältnis zu den anderen Liquorreaktionen sehr viel höhere Ansprüche an die Präzision der Arbeitsbedingungen stellen, da die Labilität der verwandten kolloiden Systeme bzw. ihre besonderen physikalisch-chemischen Zustände von der Einhaltung ganz bestimmter Bedingungen in höchstem Grade abhängig sind; ferner ist zu bedenken, daß auf kolloidchemischem Arbeitsgebiete



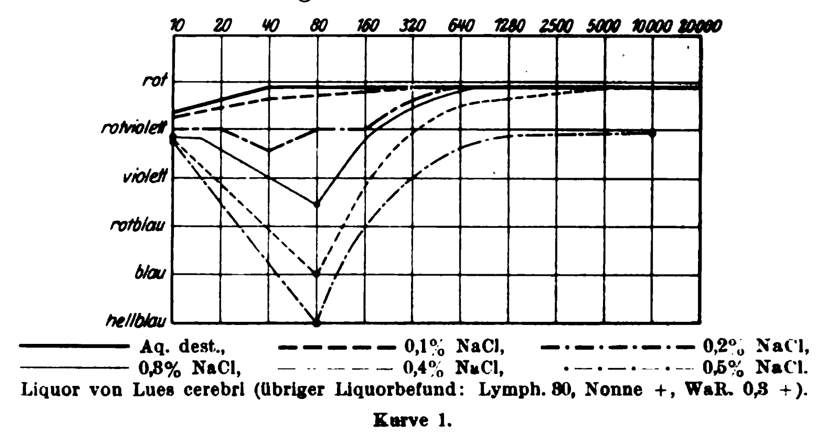
große theoretische und methodische Schwierigkeiten sich gerade dem Mediziner darbieten, der sich ziemlich ungerüstet diesem Gebiete gegenübersieht, da ja das notwendige physikalisch-chemische Fundament in seiner Ausbildung fehlt und nicht leicht innerhalb des Rahmens der medizinischen Disziplin zu erwerben ist. Dies ist wohl auch der tiefere Grund, weswegen die Lösung der theoretischen Probleme der diagnostischen Kolloidreaktionen trotz zahlreicher vorliegender Arbeiten keine Fortschritte gemacht hat, sondern sich vorläufig anstatt auf dem Boden des Experimentes zumeist auf der Basis von Spekulationen bewegt. Aber es kann nicht zweifelhaft sein, daß uns hier nicht spekulative Erklärungen, sondern nur das physiko-chemische Experiment vorwärts führen wird, für das allerdings in den klinischen Laboratorien zur Zeit dei Arbeitsbedingungen leider noch wenig günstig liegen. So muß denn vorläufig, da die inzwischen offenbar gewordene Wichtigkeit der Kolloidreaktionen für die Liquordiagnostik ihre weitere Vernachlässigung nicht zuläßt, so gut wie möglich mit den beschränkten Mitteln des klinischen Laboratoriums versucht werden, sie empirisch für klinische Zwecke weiter auszubauen und vor allem, um sie in größerem Umfange als bisher anwendbar und ihre Ergebnisse möglichst gut vergleichbar zu machen, ihre bisher so schwankende methodologische Grundlage zu stabilisieren. Die Schaffung einer einheitlichen zuverlässigen Methode der Goldsolbereitung ist nachgerade das dringendste Erfordernis geworden, denn wenn noch weiterhin jeder neue Untersucher eine neue Methode erfinden muß, weil die anderen „nicht gehen", muß die Unsicherheit in der Beurteilung der G.-R. immer größer und die Vergleichbarkeit der Resultate immer schwieriger werden.

Um tiefer in das Wesen der diagnostisch wichtigen Kolloidreaktionen einzudringen, wird wohl auch die Mitarbeit der Physiko-Chemiker von Fach nicht zu entbehren sein, und es wäre sehr zu begrüßen, wenn dieselben, wie z. B. neuerdings *Reitstötter* (in seiner Arbeit aus dem Institut für Elektroosmose in Berlin: „Über die Goldzahl von normalem und pathologisch verändertem Blutserum", Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. **30**, Heft 5/6) diesbezügliche medizinische Fragen in den Bereich ihrer Forschungstätigkeit einbeziehen würden. Wie sehr hier eine Zusammenarbeit nottut, ergibt sich aus gewissen Unklarheiten bzw. Gegensätzlichkeiten in den elementarsten Dingen, die etwa der Goldsolreaktion in ihrer jetzigen Form zugrunde liegen. Bekanntlich arbeiten *Lange*, *Eskuchen*. *Eicke* und fast alle anderen Autoren bei der G.-R. mit einer Verdünnung des Liquors in 0,4 proz. NaCl-Lösung, weil in dieser einerseits die Globuline gerade noch in Lösung gehalten werden, andererseits das Goldsol durch diese NaCl-Lösung noch nicht ausgeflockt wird. *Reitstötter* erklärt das für vollkommen unzulässig, „da, wenn 5 ccm Goldsol in 1 ccm 68,965

millimolare (annähernd 0,4%) NaCl-Lösung gebracht werden, bereits, wie *Zsigmondy* sowie *Westgreen* und *Reitstötter* nachgewiesen haben, rasche Koagulation des Goldsols eintritt, die sogar schon bei einer Konzentration von 20 Millimol.-Liter (— annähernd 0,11%) in 7 Sekunden als Farbumschlag von rot in violett stattfindet". Diese Angaben stehen in merkwürdigem Gegensatz zu der Tatsache, daß bei der *Lange*schen Methode das Goldsol, wenn es „richtig" hergestellt ist, durch 0,4 proz. NaCl-Lösung durchaus nicht ausgeflockt wird. Die Lösung dieses Widerspruchs ist offenbar darin zu suchen, daß die Autoren ganz verschieden elektrolyt-empfindliche Goldsolen verwenden. Es wäre also nötig, sich erst auf ein ganz bestimmtes Goldsol zu einigen. Aber hier fängt bereits die Schwierigkeit an, denn es gab vorläufig gar keine Möglichkeit, ein Goldsol zu normieren oder ein Goldsol stets gleicher Qualität herzustellen. Fast jedes Goldsol ist, wie wir uns an zahlreichen vergleichenden Untersuchungen überzeugt haben, etwas vom andern verschieden, so daß *Kafka*, *Kyrle*, *Brandt* und *Mraz*, *Weigeldt* mit einem gewissen Recht von einer „Individualität" der Goldsolen reden. Der Charakter jedes Goldsols wie jeder kolloidalen Lösung überhaupt wird in erster Linie bestimmt durch die Größe und Anzahl ihrer kolloidalen Teilchen, und man könnte streng genommen nur zwei Goldsolen miteinander vergleichen, die dieselbe Teilchengröße und Konzentration haben. Daß hier grobe Beurteilungen der Farbe der Lösungen völlig im Stich lassen, konnte längst in der Praxis aus der Tatsache erschlossen werden, daß ganz gleich aussehende Goldlösungen verschiedene Empfindlichkeit besitzen können. Dies hat letzthin *J. K. Mayr* berechtigterweise mit besonderer Betonung hervorgehoben. Ein weiteres Moment, in dem sich die Unklarheit der Auffassungen spiegelt, liegt in dem Vorschlag *Kafkas*, die zur G.-R. nötige Konzentration der Kochsalzlösung auf dem Wege der Titration zu bestimmen, was ja zunächst ganz einleuchtend erscheint. Dann könnte es also vorkommen, daß man gelegentlich Lösungen unter 0,4% und gelegentlich über 0,4% NaCl-Gehalt zur G.-R. nehmen müßte. Dabei erhebt sich aber offenbar die Schwierigkeit, daß bei Lösungen *unter* 0,4% die Globuline und Nucleoproteide anscheinend nicht mehr vollkommen in Lösung bleiben, was doch nach unseren Versuchen von höchster Wichtigkeit für den Ausfall der Reaktion ist, wie wir im Gegensatz zu *Kafka* feststellten, und daß bei Lösungen *über* 0,4%, wie wir uns an Hand entsprechender Versuche wiederholt überzeugt haben, meistens schon Spontanausflockung des Goldsols stattfindet. Daß das Unterschreiten der NaCl-Lösung unter 0,4% von größtem Einfluß auf den Ausfall der Kurve ist, lehrt folgender Versuch. Wenn man mit einem vorher positiv befundenen Liquor, der bei Verdünnung mit 0,4 proz. NaCl-Lösung eine Ausflockung etwa von 80^{IV} ergeben



hatte, je vier verschiedene Verdünnungsreihen mit 0,3, 0,2, 0,1% NaCl und Aqu. dest. herstellt und mit demselben Goldsol versetzt, so erfährt die Ausflockung mit abnehmendem NaCl-Gehalt eine fortschreitende Abschwächung, wie das die beigefügte Kurve 1 zeigt. Eine ähnliche, wenn auch weniger vollkommene Abschwächung zeigt sich bei gleicher Versuchsanordnung auch regelmäßig mit Liquor, der eine „Paralysekurve" ergeben hatte. Es scheint, daß diese Abschwächung ein Ausdruck dafür ist, daß der Zustand der die Ausflockung bewirkenden Eiweißkörper des Liquors mit abnehmender NaCl-Konzentration eine immer größere Abänderung erleidet. Wahrscheinlich unterliegen die hydrophilen kolloidalen Eiweißsysteme des Liquors in sich schon weitgehenden Zustandsänderungen, sobald die Salzkonzentration sich ändert.



Liquor von Lues cerebri (übriger Liquorbefund: Lymph. 80, Nonne +, WaR. 0,3 +).

Kurve 1.

Es erscheint uns deshalb nicht als der richtige Weg, wenn man, wie *Weigeldt* es tut, mit überempfindlichem Goldsol dadurch noch brauchbare Resultate zu erhalten sucht, daß man geringere NaCl-Verdünnungen zur Anstellung der G.-R. verwendet. Dies führt zwar, wie *Weigeldt* angibt, zu denselben Verfärbungskurven wie bei Verwendung von 0,4% NaCl mit normal empfindlichem Goldsol, und die von uns beobachtete regelmäßige Abschwächung der Ausflockung mit abnehmender Salzkonzentration macht das auch verständlich. Aber die so erhaltenen Resultate sind nur scheinbar richtig und ebenso anfechtbar, als wenn man versuchen wollte, die zu starke Empfindlichkeit eines Antigens für die *Wassermann*sche Reaktion dadurch auszugleichen, daß man die Menge oder den Charakter der „Reagine" im Patientenserum abändert. Es muß im Gegenteil, wenn die Resultate der G.-R. untereinander vergleichbar bleiben sollen, unbedingt gefordert werden, daß die Verdünnung des Liquors mit 0,4 proz. NaCl-Lösung als der optimalen bestehen bleibt, und daß nicht ungeeignetem Goldsol zuliebe, das doch lediglich als Indicator für den pathologischen Zustand der Liquorkolloide dient, durch veränderte Salzkonzentration willkürliche Eingriffe gerade an

diesen Kolloiden des Liquors vorgenommen werden. Aus diesem Grunde halten wir den *Kafka*schen Vorschlag, der G.-R. eine jedesmalige Titration vorauszuschicken, nicht für gangbar, sondern es werden andere Mittel gesucht werden müssen, um das durch die verschiedene Empfindlichkeit der Goldsolen bedingte Moment der Unsicherheit aus der G.-R. auszuschalten. Unseres Erachtens muß erst durch exakte physikochemische Untersuchungen, insbesondere Messungen der Wasserstoffionenkonzentration, festgestellt werden, an welche ganz bestimmten Bedingungen die Bereitung gleichmäßiger Goldsolen in dieser Hinsicht gebunden ist. *Weigeldt* befindet sich demnach auf richtigem Wege, wenn er einen Schritt nach dieser Richtung tut und sich eines Indicators (Azolitmin) bei der Goldchlorid-Pottaschemischung für die Herstellung des Goldsols bedient. Unabhängig von den Untersuchungen *Weigeldts* bewegten sich unsere Versuche in der gleichen Richtung, nur daß wir zunächst die verschiedenen Einzelreagentien mit Indicatoren prüften (anfangs mit Phenolphthalein, dann nur noch mit dem besser geeigneten Neutralrot und Lackmus). Ich behalte mir vor, über die Ergebnisse der Prüfungen mit Indicatoren und mit elektrometrischen H-Ionenbestimmungen später an anderer Stelle zu berichten, da aus äußeren Gründen die systematische Durchführung der Messungen mir noch nicht möglich war. — Aber schon bei relativ grober Prüfung der Reagentien fanden wir oft genug unerwartete Qualitätsverschiedenheiten. So reagierte z. B. das doppeltdestillierte Wasser häufig mit Neutralrot ganz verschieden, bald neutral, bald schwächer und bald stärker alkalisch, und wir waren danach zuerst geneigt anzunehmen, daß der verschiedene Ausfall der Goldsolbereitung auf diesen Umstand zu beziehen sei. Fügt man zu der abgemessenen Menge des Wassers dann das Goldchlorid hinzu, so reagiert die Lösung schwach sauer, die im Überschuß zugegebene Pottaschelösung neutralisiert die Lösung über den Neutralpunkt hinaus, daß sie deutlich alkalisch reagiert, und zwar hat sich uns für die Reduktion des Goldchlorids nach *Lange* mittels Formol ein Alkalescenzgrad als günstig erwiesen, der bei Neutralrot einen deutlichen Farbumschlag nach hellorange, bei roter Lackmuslösung eine schwache Blaufärbung bewirkt. Ein gewisser Überschuß von Alkali schadet nichts, und zwar anscheinend deshalb, weil bei der Zugabe des Reduktionsmittels nochmals Säure in das Goldchlorid-Pottaschegemisch hineingelangt, sowohl bei der Reduktion mit Formaldehyd, als auch bei der mit Traubenzucker. Meistens reagiert nämlich das Formaldehyd sauer, was wir bei Verwendung des Formaldehyd. solut. puriss. (*Schjering*) stets konstatierten, vermutlich weil sich wohl geringe Mengen zu HCOOH (Ameisensäure) oxydieren. Jedoch trafen wir bei Verwendung des gewöhnlichen käuflichen Formalins (sog. Handelsware) öfter auf



alkalisch reagierende Formalinlösungen, die offenbar durch irgendwelche Alkalien stark verunreinigt waren. Eine derartige Verschiedenheit der Reduktionsmittel kann von großem Einfluß auf den Reduktionsvorgang sein, wie wir es wiederholt erlebten, und erst die Aufdeckung dieser Unterschiede löste uns das Rätsel mancher auf andere Weise nicht erklärlicher Fehlschläge bei der Bereitung des *Lange*schen Goldsols. — Auch bei der Reduktion mit Traubenzucker, der ja in der Wärme bekanntlich überhaupt sehr leicht Veränderungen erleidet, spielen vermutlich Säuren (Gluconsäuren) und möglicherweise noch andere sich bildende Nebenprodukte oder Verunreinigungen des Präparates eine Rolle, von denen wir noch nicht wissen, in welcher Weise sie den Reduktions- bzw. Kolloidbildungsprozeß beeinflussen. Die durch Traubenzucker herbeigeführte Reduktion scheint jedenfalls anders zu verlaufen als beim Formol, worauf die Tatsache hinweist, daß bei der Traubenzuckermethode trotz Verwendung gleicher Mengen Goldchlorid und Pottasche immer eine viel dunkler rote Goldlösung resultiert, deren kolloide Teilchen offenbar gröber dispers sind als bei der Formolmethode.

Die Menge des zugesetzten Reduktionsmittels spielt für das Gelingen der Goldsolbereitung keine wesentliche Rolle, wovon wir uns in zahlreichen Versuchen mit wechselndem Formolzusatz leicht überzeugen konnten; denn das Goldsol fiel damit immer annähernd gleich aus, allerdings muß ein gewisses, empirisch leicht zu ermittelndes, Minimum an Reduktionsmittel verwandt werden, um eine vollkommene Reduktion zu erreichen. Über dieses Minimum sind wir nur wenig hinausgegangen, um die Menge der sich bildenden Formiate nicht unnötig zu vermehren.

Nach ausgedehnten Versuchen, die sich auf weit über 150 verschiedene Goldsole erstrecken, haben wir die Bereitung des Goldsols mit Formol von dem Moment an als zuverlässig befunden, wo wir nach vorausgegangener Prüfung der Alkalescenz des Goldchlorid-Pottaschegemisches mit Neutralrot bzw. Lackmus, nur solche Formalinlösungen zusetzten, die wir aus selbstbereitetem Formaldehydgas uns von Zeit zu Zeit frisch herstellten, was auf den Rat von Herrn Prof. *Diels*, Direktor des chemischen Universitätsinstitutes, geschah, dem auch an dieser Stelle dafür der verbindlichste Dank ausgesprochen sei. Eine gewöhnliche Formalintablette (*Schjering*), wie sie zum Verdampfen in den Formalin-Desinfektionslampen verwendet wird, wird zerkleinert und in der Kuppe eines ganz kurzen Reagensglases über kleiner Flamme ganz vorsichtig erhitzt. Das sich entwickelnde reine Formaldehydgas wird aus dem mit durchbohrtem Kork verschlossenen Reagensglas durch ein gebogenes Glasröhrchen in ein in gleicher Weise verschlossenes, mit 50 ccm frisch destilliertem Wasser gefülltes *Erlmayer*-Kölbchen mit der nötigen Vorsicht eingeleitet. Dann erhält



man eine reine Formalinlösung, die, ihrer Reduktionswirkung nach zu urteilen, in der Konzentration ungefähr der von *Lange* vorgeschriebenen 1 proz. Formalinlösung entspricht. Auf eine genaue quantitative Bestimmung haben wir verzichtet, da es erfahrungsgemäß auf genau abgemessene Quanten des Reduktionsmittels nicht ankommt, sondern vielmehr auf ihre chemische Reinheit. Von dieser selbstbereiteten Formollösung verwandten wir mit vorzüglichem Erfolge etwa die gleichen Mengen, wie sie die *Lange*sche Vorschrift fordert, also 1 ccm auf je 100 ccm Goldmischung.

Durch Prüfung der verwandten Reagentien in der erwähnten Form, mindestens aber des Goldchlorid-Pottaschegemisches, wie es auch *Weigeldt* tut, wäre also schon soviel gewonnen, daß für die Goldreduktion einigermaßen ähnliche Bedingungen geschaffen und Fehlschläge bei der Bereitung des Goldsols dadurch seltener und unwahrscheinlicher gemacht werden. Jedenfalls ist diese Art der Goldsolbereitung sicherer als bei schematischer Befolgung einer der vielen Vorschriften, insbesondere bezüglich der Menge des Pottaschezusatzes, die sich natürlich dem mehr oder weniger starken Säuregehalt der Goldchloridlösung anpassen muß. Ganz ausgeschlossen werden wohl Mißerfolge bei der Herstellung des Goldsols solange nicht sein, als wir die feineren physiko-chemischen Vorgänge nicht kennen und beherrschen lernen, die sich bei der Bereitung des Goldsols abspielen. Die chemischen Umsetzungen bei der Formolmethode, bei der die Voraussetzungen zur Erfassung des Reaktionsablaufs wegen der Einfachheit des Formaldehydmoleküls wesentlich günstiger liegen als bei der chemisch sicher viel komplizierteren Traubenzucker-Reduktionsmethode, gehen wahrscheinlich nach folgendem Schema vor sich, das wir aus den Untersuchungen von *Vanino* und *Hartl* „Über die Wechselwirkung zwischen Goldchlorid und Formaldehyd bei Gegenwart von Natronlauge“ abzuleiten versucht haben.

$$\underset{\text{(Goldchlorid)}}{2\,AuCl_3} + \underset{\text{(Pottasche)}}{3\,K_2CO_3} = Au_2O_3 + 6\,KCl + 3\,CO_2$$

$$2\,Au_2O_3 + 3\,K_2CO_3 + \underset{\text{(Formaldehyd)}}{6\,HCOH} = 4\,Au + HCOOK + 3\,CO_2 + 3\,H_2O.$$

Es sind demnach in dem Goldsolgemisch neben dem freien Golde mindestens noch enthalten: KCl, K_2CO_3, $HCOOK$ und CO_2, und diese Substanzen wieder mehr oder weniger in Ionen dissoziiert. Wie die elektrochemischen Reaktionsvorgänge, die von größtem Einfluß auf die Bildung des kolloidalen Goldes sein müssen, sich abspielen und inwiefern noch Adsorptionsvorgänge dabei eine Rolle spielen, ist noch völlig unbekannt.

Das von *Weigeldt* besonders betonte Moment, das die Voraussetzung zum Gelingen eines guten Goldsols ist, bildet das „richtige“



Verhältnis von Goldchlorid und Pottasche zueinander, was wir aus unseren Erfahrungen durchaus bestätigen können. Ein Mißlingen der Goldsolbereitung führt *Weigeldt* darauf zurück, daß dieses Verhältnis unrichtig war im Sinne einer ungenügenden Neutralisierung der sauren Goldchloridlösung. Jedoch trifft es nach meinen Feststellungen nicht immer zu, daß mißfarbenes Goldsol nur dann entsteht, wenn durch eine zu hohe H-Ionen-Konzentration eine unvollständige Reduktion bewirkt wird, sondern es kann auch durch einen Überschuß an Alkali, also ein Minus an H-Ionen, genau derselbe Effekt eintreten, was sich durch geeignete Versuche erweisen läßt, auf die wir nachher noch eingehen werden. — Eine besondere Empfindlichkeit gegen Überalkalisierung stellten wir bei der Traubenzucker-Reduktionsmethode fest, die zwar auch im alkalischen Gebiete vor sich geht, das aber vom Neutralpunkt nur im geringen Grade sich entfernen darf. Hier liegt offenbar der Grund für das so häufige Mißlingen der Goldsolbereitung mit der Traubenzuckermethode; es ist nämlich, zumal wenn man *ohne* Indicatoren arbeitet, viel schwerer und viel mehr sozusagen dem Zufall unterworfen, gerade in dem engen Bereich der hier erforderlichen Alkalescenz zu verbleiben. Wesentlich angenehmer gestaltet sich deshalb nach unseren Erfahrungen die Bereitung des Goldsols nach *Lange*, weil hierbei eine viel geringere Empfindlichkeit gegen die Alkalisierung zutage tritt und Mißerfolge seltener sind. Wir setzten z. B., um nachzuprüfen, wie der Alkalescenzgrad auf die Goldsolbereitung nach *Lange* einwirkt, folgende verschiedene Goldmischungen mit steigenden Mengen Pottasche an:

1. *Goldsol Nr. 32*: auf 300 ccm Aqu. bidest. + 3 ccm Goldchlorid (1%) Zusatz von 4 ccm Pottasche 1%.

Reaktionsprüfung: mit Neutralrot Farbumschlag in schwach Orange, mit roter Lackmuslösung kein Farbumschlag.

Dann erhitzen und Reduktion mit 3 ccm Formalinlösung von eigener Herstellung wie früher beschrieben.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht klar dunkelrot, bei auffallendem Licht leicht rauchig = mäßiger Tyndalleffekt.

2. *Goldsol Nr. 33*: auf dieselben Mengen Wasser und Goldchlorid wie oben Zusatz von 5 ccm Pottasche 1%.

Reaktionsprüfung: mit Neutralrot Farbumschlag in Gelb, mit roter Lackmuslösung in leicht bläulich.

Dann Reduktion wie oben.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht klar purpurrot, bei auffallendem Licht spur rauchig = schwacher Tyndalleffekt.

3. *Goldsol Nr. 34*: auf dieselben Mengen Wasser und Goldchlorid wie oben Zusatz von 6 ccm Pottasche 1%.

Reaktionsprüfung: mit Neutralrot Farbumschlag in starkes Gelb, mit roter Lackmuslösung Farbumschlag in Blau.

Dann Reduktion wie oben.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht klar hell-purpurrot mit Stich ins Gelbliche, bei auffallendem Licht klar ohne Tyndalleffekt.



4. *Goldsol Nr. 35*: auf dieselben Mengen Wasser und Goldchlorid wie oben Zusatz von 7 ccm Pottasche 1%.

Reaktion: mit beiden Indicatoren alkalisch wie bei Nr. 34.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht klar dunkelrot, bei auffallendem Licht ziemlich rauchig = mäßiger Tyndalleffekt.

5. *Goldsol Nr. 36*: auf dieselben Mengen Wasser und Goldchlorid wie oben 8 ccm Pottasche 1%.

Reaktion: mit beiden Indicatoren wie bei Nr. 35.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht klar dunkelrot mit leichtem Stich ins Violette, bei auffallendem Licht ziemlich rauchig = mäßiger Tyndalleffekt.

6. *Goldsol Nr. 37*: auf dieselben Mengen Wasser und Goldchlorid wie oben Zusatz von 9 ccm Pottasche 1%.

Reaktion: mit beiden Indicatoren wie bei Nr. 35 und 36.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht nicht mehr ganz klar, tief dunkelrot mit stark violettem Stich, bei auffallendem Licht stark rauchig = starker Tyndalleffekt.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß bei den von uns gewählten Mengen die Goldsolbereitung in den Grenzen eines Alkalizusatzes von 4—9 ccm einer 1 proz. K_2CO_3-Lösung möglich ist (unter 4 und über 9 ccm Alkalizusatz mißlang die Goldsolbereitung), daß aber der Charakter der Goldsolqualität nicht parallel mit dem Alkaligehalt geht, sondern daß das Goldsol bei geringem Pottaschezusatz von 4 und 5 ccm ebenso wie bei höherem K_2CO_3-Gehalt von 7 oder 8 ccm dieselbe dunkelrote, in auffallendem Licht „rauchige" Beschaffenheit, also offenbar eine gröbere Dispersität aufweist, während der mittlere Zusatz von 6 ccm Pottaschenlösung offenbar den *optimalen* Alkalescenzgrad darstellt, der ein völlig klares purpurrotes Goldsol [ohne Tyndalleffekt[1]) bei gewöhnlichem auffallenden Tageslicht], das von Lange als das beste bezeichnet wird, entstehen läßt. Diese Feststellung erscheint uns deshalb wichtig, weil sie zeigt, daß die Bereitung einer bestimmten Goldsolqualität eine *optimale* Alkalimenge verlangt. Das erinnert sehr an die Verhältnisse, wie sie bei der Cholesterinisierung von Herzextrakten für die Wassermann-Reaktion bzw. die Sachs-Georgi-Reaktion bestehen, wo auch ein optimaler Cholesterinzusatz ermittelt werden muß, der nicht unter- oder überschritten werden darf, ohne die Brauchbarkeit des Extraktes in vielfach gleich ungünstigem Sinne zu beeinflussen. Diese Beobachtungen fügen sich durchaus in den Rahmen von Erscheinungen ein, die in der Kolloidchemie längst bekannt sind, auf die hier jedoch nicht näher eingegangen werden kann.

An einer großen Anzahl von vergleichenden Versuchen mit verschiedenen, insbesondere nach *Langes*, *Eickes*, *Schaffers* und *Weigeldts*

[1]) Der Begriff „Tyndalleffekt" ist hier etwas anders gebraucht als für gewöhnlich in der Kolloidchemie, wo er die Beugung des Lichtes eines Strahlenkegels, der durch das kolloidale Medium hindurchgesandt wird, bedeutet, während wir hier nur die im gewöhnlichen auffallenden Tageslicht bei dem Goldsol oft sichtbare Strahlenbrechung, den „rauchigen Schimmer", damit bezeichnen wollen.

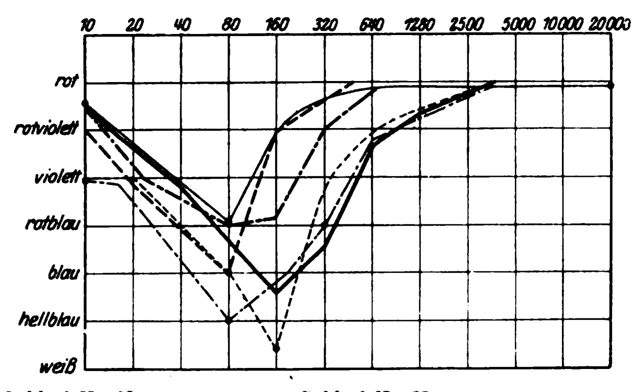


Vorschrift hergestellten Goldsolen haben wir ganz eindeutig die Erfahrung gemacht, daß fast sämtliche mit Traubenzuckerreduktion bereitete Goldsolen überempfindlich sind gegenüber dem *Lange*schen Goldsol, gemessen an sicher normalen Liquoren, denn sie ergaben mit solchen noch völlig unmotivierte Ausflockungen bis zu teilweise erheblichen Graden. Diese Überempfindlichkeit ist offenbar auch die Ursache dafür, daß manche Autoren (z. B. *Weigeldt*) noch Farbumschläge bis „blauviolett" als negativ bezeichnen müssen, da sie ebenfalls die Beobachtung gemacht haben, daß ihr Goldsol derartige Ausflockungen auch mit normalen Liquoren ergab. Deshalb halte ich die von *Schaffer*, *Kyrle*, *Brand* und von *Weigeldt* ihrem Goldsol nachgerühmte Empfindlichkeit durchaus für einen Nachteil, aber für keinen Vorzug, wie die Autoren annehmen. Vergleicht man im übrigen etwa 8—10 verschiedene, nach *Lange* hergestellte Goldsolen gleichzeitig miteinander bzw. nebeneinander an positiven und negativen Liquoren, so arbeiten die Formol-Goldsole alle relativ gleichmäßig und normal empfindlich, so daß die Kurven fast kongruent oder nur unerheblich verschieden sind, während die Traubenzucker-Goldsole sehr ungleichmäßig und fast stets überempfindlich reagieren. So erklären sich wohl die Resultate *Oetikers*, der zu 80%, und *Weigeldts*, der in etwa Dreiviertel der Fälle bei normalem Liquor eine leichte Verfärbung der Gläser bei $^1/_{40}$—$^1/_{80}$, in etwa 10% der Fälle eine Verfärbung bis blauviolett beobachtete. Ähnliches gilt auch von *Kyrles* und seiner Mitarbeiter Resultaten, die ebenfalls offenbar häufig Ausflockungen bis zu Violett bei normalem Liquor beobachteten. Mit dem Formol-Goldsol nach *Lange*, das wir jetzt grundsätzlich verwenden, sind Ausflockungen bis Violett unter allen Umständen schon pathologisch und kommen bei normalen Liquoren so gut wie niemals vor.

Weigeldt glaubt wahrgenommen zu haben, daß die Empfindlichkeit des Goldsols parallel mit dem Alkalescenzgrad sich steigert. Da man bei Formol-Goldsol, wie wir an den Goldsolen Nr. 32 bis Nr. 37 gezeigt haben, in ziemlich erheblicher Breite die Alkalescenz variieren kann, haben wir es unternommen, die Wirkung dieser verschieden alkalischen Goldsolen in der Goldreaktion zu prüfen, und haben die Feststellung machen können, daß die Empfindlichkeit der Goldsolen durchaus nicht zu ihrem Alkaligehalt parallel geht, sondern lediglich zu dem Grade der Dispersität. Je dunkler rot sie sind und je stärker der Tyndalleffekt, das heißt je gröber dispers die Goldsolen sind, um so größer ist ihre „Ausflockungsbereitschaft". Die Angabe von *Weigeldt*, daß leicht durchsichtiges klares Goldsol mit schwachem Tyndalleffekt stets geringere Empfindlichkeit zeigt als tief purpurrotes, ist demnach im großen ganzen zutreffend. Die größere „Ausflockungsbereitschaft" der dunkleren Lösungen (die bei der Reduktion mit Traubenzucker fast immer ent-



stehen), birgt aber unbestreitbar die große Gefahr in sich, daß leicht unspezifische und unmotiviert starke Ausflockungen zustande kommen, worauf wir vorher schon hingewiesen haben. Die Ausflockungskurven mit den Goldsolen Nr. 32 bis Nr. 36 zeigen in guter Übereinstimmung mit den ebenentwickelten Darlegungen ganz deutlich, daß die wenig alkalihaltigen Goldsolen Nr. 32 und 33 in gleicher Weise empfindlich reagieren wie das stärker alkalihaltige Goldsol Nr. 36, während Nr. 34, die zugleich die klarste hellpurpurrote Lösung ohne Tyndalleffekt ist, mit einem mittleren Alkaligehalt, und ebenso Nr. 35, merklich geringer ausflocken. Als Beispiel fügen wir in der Abb. 2 die Kurven dieser verschiedenen Goldsolen mit einem Liquor von Lues cerebri bei. Um



——— Goldsol Nr. 32, — — — — Goldsol Nr. 33, —·—·—·— Goldsol Nr. 34,
——— Goldsol Nr. 35, – – – – Goldsol Nr. 36, –·–·–·– Goldsol Nr. 37.
Liquor von Lues cerebri (übriger Liquorbefund: Lymph. 4, Nonne +, Pandy +, WaR. 0,1 +).

Kurve 2.

so deutlich hervortretende Unterschiede zu erhalten, bedarf es der Verwendung eines hinreichend stark positiven Liquors; mit negativem bzw. schwach positivem Liquor erhält man keine so prägnanten Kurvenunterschiede.

Um der Lösung der Aufgabe einer einigermaßen gleichmäßigen Goldsolbereitung, die bei keiner der bisher angegebenen Herstellungsmethode in ausreichender Weise gewährleistet ist, etwas näherzukommen, suchte ich nach anderen Möglichkeiten und fand dabei in der physikochemischen Literatur nur einen einzigen Anhaltspunkt, der bis zu einem gewissen Grade die Aussicht eröffnete, den Dispersitätsgrad des Goldsols willkürlich beeinflussen zu können, — dies ist die sog. „Keimmethode" der Goldsolbereitung nach *Zsigmondy*, die ursprünglich folgendermaßen lautet: „Mit Kaliumcarbonat versetzte Goldchloridlösung von derselben Zusammensetzung wie bei der Formolmethode wird mit einigen Tropfen einer ätherischen Phosphorlösung versetzt, besser noch wird eine gesättigte Lösung von Phosphor mit Äther auf das Fünffache verdünnt und ca. $^1/_2$ ccm davon der Flüssigkeit zugesetzt. Läßt





man das Gemisch mehrere Stunden stehen, so färbt es sich zunächst braun (manchmal auch blau oder schwarz), dann allmählich rot und nach 24 Stunden hat man eine nahezu homogene Goldverteilung, die auch im Ultramikroskop keine Einzelteilchen mehr erkennen läßt, ja oft sogar nicht einmal die Andeutung eines Lichtkegels. Schneller erfolgt die Rotfärbung der Flüssigkeit, wenn man dieselbe aufkocht." Die so hergestellte Lösung nennt *Zsigmondy* eine „Keimlösung", die er dann in folgender Weise weiter verwendet. Er stellt wieder eine Mischung von Goldchlorid und Kaliumcarbonat wie beim Formolverfahren her, und setzt wie bei diesem Formaldehyd hinzu. „Bevor aber noch die Reduktion des Goldsols eingetreten ist, fügt man eine bestimmte Menge „Keimlösung" dem nahezu siedendheißen Wassergemisch hinzu. Man verwendet hier vorteilhaft Wasser, in welchem die Reduktion nicht unmittelbar nach dem Formolzusatz erfolgt, sondern nach Ablauf von $^1/_2$—2 Minuten. In diesem Falle verläuft die Reduktion *ohne* Keime meist langsam unter Bildung von trübpurpurfarbener Flüssigkeit. Der Zusatz der Keimflüssigkeit hat nun den Erfolg, daß die Reduktion fast momentan eintritt und zu einer hochrot gefärbten klaren Goldlösung führt. Die Teilchengröße dieses Goldes läßt sich bis zu einem gewissen Grade regulieren, man erhält, je nachdem man mehr oder weniger von der Keimflüssigkeit hinzusetzt, kleinere oder größere Teilchen und kann auf diese Weise zu Goldlösungen gelangen, deren Ultramikronen bei Verwendung von viel Keimflüssigkeit noch amikroskopisch sind, oder bei Verwendung geringer Mengen derselben submikroskopisch werden. — Die Wirkung der Keimflüssigkeit beruht darauf, daß die einzelnen Goldteilchen derselben wie Krystallkeime als Krystallisationszentren wirken und zur Ablagerung des reduzierten Goldes dienen. Das einzelne Goldteilchen der Keimflüssigkeit wächst demnach in dem Reduktionsgemisch zu größeren Goldteilchen heran, solange noch Gold überhaupt reduziert werden kann. Sind sehr viele solcher Goldamikronen vorhanden, so wird der ganze Goldvorrat in kürzerer Zeit erschöpft, und jedes Teilchen kann nicht zu der Größe heranwachsen, welche es erreichen würde, wenn weniger Keime der Flüssigkeit zugesetzt worden wären. Man erreicht dies in einfacher Weise, indem man mehr oder weniger Keimlösung zusetzt."

Wie *Zsigmondy* an anderer Stelle (Zeitschr. f. physikal. Chemie 56: 1906) auseinandersetzt, wirkt die Keimflüssigkeit nicht nur dadurch, daß sie Krystallisationszentren bildet, sondern auch als „Katalysator, indem sie den von selbst verlaufenden Vorgang der Ausscheidung des Goldes beschleunigt". *Zsigmondy* regt in derselben Arbeit gleich an, „man könnte als Katalysator auch nach der Formolmethode hergestelltes Goldsol verwenden; bei diesem sind die einzelnen Teilchen gröber und das Gold nicht so fein verteilt. Deshalb ist die Wirkung wegen der



sehr viel kleineren Anzahl der Teilchen weniger frappant und die resultierenden Hydrosole sind stark getrübt“.

Es erschien mir sehr wichtig, diese Keimmethode zur Herstellung von Goldsol zu diagnostischen Zwecken zu verwenden, was, soweit ich die vorliegende Literatur übersehe, bisher noch von keiner Seite geschehen ist; denn mit der Keimmethode erschien zunächst die Möglichkeit gegeben, durch systematische Untersuchungen nachzuweisen, ob tatsächlich ein bestimmter Dispersitätsgrad für die Ausflockung bei der Goldsolreaktion notwendig ist, und andererseits winkte die Aussicht, damit doch vielleicht zu einer gewissen Normierung in der Herstellung des Goldsols zu gelangen. Ich stellte also zunächst ein mit ätherischer Phosphorlösung nach *Zsigmondy* reduziertes Goldsol her, wobei ich für die Goldchlorid-Pottaschemischung der Einheitlichkeit und besseren Vergleichbarkeit wegen die bisher stets benutzten von *Lange* angegebenen Mengenverhältnisse wählte, welche von denen *Zsigmondys* etwas abweichen, nämlich: Aqu. bidestillat. 100,0, 1 proz. Goldchlorid 1,0 ccm, dazu 2 ccm Pottaschelösung 1 proz., danach Zusatz von $^1/_2$ ccm ätherischer Phosphorlösung, die vorher nochmals mit Äther im Verhältnis 1 : 5 verdünnt war. Bei gewöhnlicher Zimmertemperatur stehengelassen, entstand nach etwa 24 Stunden eine schöne klare, rote, durchsichtige Lösung ohne Tyndalleffekt, die monatelang unverändert blieb. Des Interesses wegen stellten wir dieses Goldsol mit mehreren Liquoren in die Goldreaktion ein, der Erfolg war völlig negativ, es gelang in keinem Falle, mit positivem Liquor eine Ausflockung zu erzielen. Wir deuteten dies in dem Sinne, daß der Dispersitätsgrad der Lösung zu fein war. Um zu ergründen, ob etwa der geringe Phosphorgehalt der Lösung störend auf die Ausflockung wirke, wurde anderes, nach der gewöhnlichen *Lange*schen Methode hergestelltes und gut reagierendes Goldsol mit demselben Quantum Phosphor versetzt. Dieses Goldsol arbeitete nach dem Phosphorzusatz genau so wie vorher. Dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, daß die zu geringe Teilchengröße des Phosphor-Goldsols die Ursache für die mangelnde Eignung zur Goldreaktion darstellt.

Wir verwandten darauf das Phosphor-Goldsol als Keimlösung bei einem nach der gewöhnlichen Vorschrift *Langes* hergestellten Goldchlorid-Pottaschegemisch, das bis zu deutlichem Farbumschlag von Neutralrot in Orange und von roter Lackmuslösung in Blau alkalisiert war und erhielten anfangs auch bei wechselndem Zusatz von mehr oder weniger Keimlösung, den wir im übrigen abweichend von *Zsigmondy* *vor* und nicht nach dem Zufügen des Formalins vornahmen, unerwarteterweise stets gänzlich unempfindliches Goldsol. Die Erklärung hierfür sehen wir darin, daß eben der Dispersitätsgrad immer noch zu gering war. Da es natürlich zu umständlich war, womöglich noch zahlreiche



„Keimgenerationen" von Goldsol, um mich so auszudrücken, zu durchlaufen, indem man jedes neu durch „Keimung" hergestellte Goldsol als Keimlösung für das nächste benutzte, wobei man ja schließlich in den Bereich der für die Goldreaktion erforderlichen Teilchengröße kommen mußte, so haben wir auf die Verwendung der Phosphor-Keimlösung als Ausgang für die Keimversuche schließlich verzichtet und naheliegenderweise zu unempfindlich geratenes Formol-Goldsol als Keimlösung verwandt, um daraus empfindlicheres Goldsol herzustellen. Diese Versuche haben tatsächlich zu dem Resultat geführt, daß man zu wenig empfindliches Goldsol nur als Keimlösung bei der Bereitung anderen Goldsols zu verwenden braucht, um empfindlicheres Goldsol zu gewinnen. Dabei fanden wir auch die Behauptung *Zsigmondys*, daß man es durch größeren oder geringeren Zusatz von Keimlösung in der Hand habe, die Reduktion zu kleineren und größeren Teilchen zu regulieren, im großen ganzen bestätigt, wie sich aus den folgenden Darlegungen erweisen wird.

Es bestand die Notwendigkeit, zunächst festzustellen, in welchem Mengenverhältnis der Zusatz der Keimflüssigkeit erfolgen mußte, um geeignete Empfindlichkeitsstufen des Goldsols mit der Keimmethode zu erzielen. Es kommt hierbei, wie schon aus *Zsigmondys* Ausführungen hervorgeht, sehr auf den Dispersitätsgrad der verwandten Keimlösung an, der ja bei der bekannten „Individualität" des Goldsols immer als verschieden anzusehen ist. Und daraus ergibt sich schon, daß für das Keimverfahren auch keine bestimmten Mengenverhältnisse angegeben werden können, in denen das neu zu bereitende Goldsol mit der Keimflüssigkeit beschickt werden muß. Als Beispiel sei nachstehend die Bereitungsart einer Serie von Keim-Goldsolen angegeben, die mit verschieden abgestuften Mengen Keimlösung hergestellt wurden.

Als Keimlösung diente ein Formol-Goldsol Nr. 28, das klar hellpurpurrot, ohne Tyndalleffekt war.

Keim-Goldsol Nr. 28a: Auf 300 ccm Aqu. bidest. + 3 ccm Goldchlorid (1%) Zusatz von Pottaschelösung bis zu deutlicher Alkalescenz, geprüft mit Indicatoren, wie früher beschrieben, dann erhitzen, bis größere Blasen aufsteigen, darauf Zusatz von 1 ccm Goldsol Nr. 28 als Keimlösung, danach unter starkem Umschütteln Zusatz von 3 ccm Formalinlösung, worauf innerhalb 1 Minute die Reduktion sich vollzog.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht: klar tiefdunkelrot (viel dunkler als Goldsol Nr. 28); bei auffallendem Licht: leicht rauchig (mäßiger Tyndalleffekt.

Keim-Goldsol Nr. 28b: dasselbe Gold-Pottaschegemisch wie oben (Erhitzen usw.), dann Zusatz von 5 ccm Goldsol Nr. 28 als Keimlösung, dann Reduktion mit Formol wie oben.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht klar purpurrot, bei auffallendem Licht Spur rauchig (schwacher Tyndalleffekt).

Keim-Goldsol Nr. 28c: (dasselbe Gold-Pottaschegemisch wie oben, Erhitzen usw.), dann Zusatz von 10 ccm Goldsol Nr. 28 als Keimlösung, dann Reduktion mit Formol wie oben.



Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht klar purpurrot, bei auffallendem Licht Spur rauchig (schwacher Tyndalleffekt).

Keim-Goldsol Nr. 28d: Dasselbe wie oben, aber Zusatz von 20 ccm Goldsol Nr. 28 als Keimlösung, dann Reduktion mit Formol wie oben.

Goldsolqualität: bei durchfallendem Licht klar (?), dunkelrot mit leicht violettem Stich; bei auffallendem Licht ziemlich stark rauchig (starker Tyndalleffekt).

Der bei äußerer Betrachtung deutlichste Unterschied im Aussehen der 5 Goldsole lag zunächst zwischen 28 und 28a, die tiefe Purpurröte und das deutliche Tyndallphänomen der letzteren Lösung stachen auffallend von dem ursprünglichen Goldsol Nr. 28 ab, so daß die Annahme gerechtfertigt ist, daß hier sehr erhebliche Unterschiede im Dispersitätsgrade bestanden, während bei Nr. 28b und 28c, welche die 5- bzw. 10fache Menge Keimlösung enthielten, der Dispersitätsgrad seiner Stärke nach offensichtlich zwischen 28 und 28a lag. Dies würde also in guter Übereinstimmung stehen mit der Anschauung *Zsigmondys*, daß durch Zusatz von *wenig* Keimflüssigkeit, das heißt von zahlenmäßig wenig Krystallisationszentren, gröbere Dispersitätsgrade resultieren, als bei Zugabe von *viel* Keimflüssigkeit, wobei das Gold sich um entsprechend zahlreichere Zentren herum niederschlagen kann, so daß infolgedessen bei gleich großer zu reduzierender Goldmenge eine entsprechend feinere Dispersion erzielt wird. Aber wir machten weiterhin die Erfahrung, daß die Keimlösung 28d, die am meisten Keimflüssigkeit enthielt und theoretisch also eine noch feinere Dispersität hätte haben müssen als die anderen 3 Keim-Goldsole, deutlich grob dispers war etwa wie 28a. Da wir diese Erscheinung in ähnlichen Versuchsreihen mit anderen Goldsolen wiederholt in gleicher Weise konstatieren konnten, halten wir Zufallsergebnisse für ausgeschlossen; vielmehr müssen hierfür ganz bestimmte Gründe vorliegen, über die wir uns vorläufig höchstens vermutungsweise äußern können. Es wäre möglich, daß vielleicht das Chemikaliengemisch der in so großen Mengen zugesetzten Keimflüssigkeit durch Summationswirkung der Nebenprodukte oder auf andere zunächst nicht übersehbare Weise den normalen Reduktionsvorgang des neu zu bereitenden Goldsols stört. Hier sind also der Anwendung der Keimmethode gewisse Grenzen gezogen.

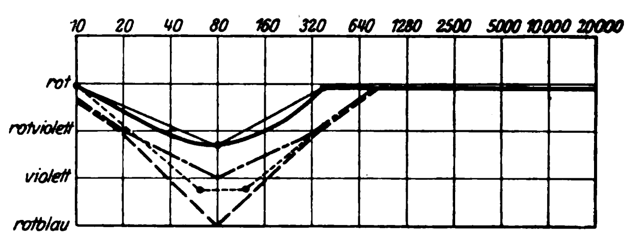
In der Goldsolreaktion wurden die oben besprochenen Lösungen Nr. 28a bis 28d in der Weise ausgeflockt, daß tatsächlich das Goldsol 28a, das mit der geringsten Menge Keimlösung hergestellt war, durchschnittlich die empfindlichste Ausflockung ergab; alle anderen schwächere. Dies wird durch anliegende *Kurve 3* (S. 446) gut veranschaulicht.

Für rein praktische Zwecke haben wir uns indessen häufig mit der Herstellung eines einzigen Keim-Goldsols begnügt und etwa, wenn das Goldsol Nr. 24 uns nicht genügend empfindlich erschien, daraus ein Keim-Goldsol Nr. 24a hergestellt, indem wir auf 300 ccm Goldchlorid-Pottaschegemisch 1 ccm des Goldsols Nr. 24 als Keimlösung hinzu-



fügten. Meistens wurde damit die gewünschte Erhöhung der Empfindlichkeit erzielt, wie *Kurve 4* deutlich zeigt, und nur im Fall des Mißlingens wurden neue Versuche mit anders gewählten Keimlösungsmengen unternommen.

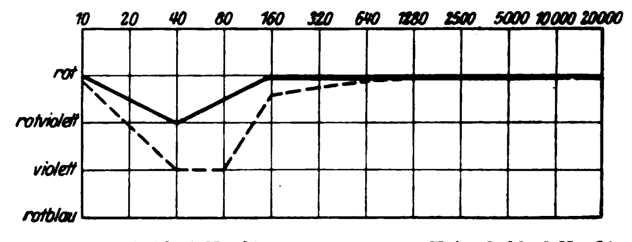
Ich bin mir wohl bewußt, daß mit der Einbeziehung der Keimmethode in die Praxis der Goldsolreaktion auch nur ein geringer Fort-



——— Goldsol Nr. 28, — — — — — Keim-Goldsol 28a, —·—·— Keim-Goldsol 28b, ——— Keim-Goldsol 28c, — — — — — Keim-Goldsol 28d.
Liquor von frischer Sekundärlues (die übrigen Liquorreaktionen alle negativ).

Kurve 3.

schritt erreicht ist, aber vielleicht läßt sich auf dieser Basis weiterbauen. Es besteht vorläufig natürlich noch die Schwierigkeit, daß die Keimlösungen, mit denen verschiedene Autoren evtl. arbeiten werden, auch wieder verschieden beschaffen sein werden. Dies wird so lange der Fall sein, als nicht ganz genaue Normen zur Charakterisierung und Herstellung eines bestimmten Goldsols gegeben sind. Aber es ist doch



——— Goldsol Nr. 24, — — — — — Keim-Goldsol Nr. 24a.
Liquor von frischer Sekundärlues (die übrigen Liquorreaktionen alle negativ).

Kurve 4.

gegenüber der Tatsache, daß die Goldsolbereitung bisher mehr oder weniger auf den „Zufall“ gestellt war, entschieden schon ein gewisser Fortschritt, daß man unempfindliches Goldsol dazu benutzen kann, um *methodisch* empfindlicheres Goldsol daraus herzustellen; vielleicht lernt man es, die Dispersität bzw. den Empfindlichkeitsgrad oder die „Ausflockungsbereitschaft“ so abzustufen, daß luetischer Liquor stets, aber normaler sicher niemals ausgeflockt wird. Das käme fast einer „Titrierung“ gleich, natürlich in anderem als dem üblichen Sinne verstanden. Es erscheint deshalb durchaus lohnend, die Keimmethode zur Basis weiterer Untersuchungen zu machen.

Es ist zu bemerken, daß alle meine Untersuchungen zunächst nur auf Goldsol sich beziehen, welches mit der Formol-Reduktionsmethode hergestellt war. Da unsere Erfahrungen mit den Traubenzucker-Reduktionsmethoden durchweg recht unbefriedigend waren, ganz gleich, welche der mehrfachen Modifikationen wir wählten, so haben wir auf Durchführung der Keimmethoden-Versuche für die Traubenzucker-Methoden zunächst verzichtet. Die Voraussetzung für derartige Versuche ist Verwendung absolut chemisch reinen krystallisierten Traubenzuckers, der gewöhnliche sog. „reine" Traubenzucker (purissim. Merck!) ist kein reines Produkt im streng chemischen Sinne und Unreinheit des Präparates ist offenbar eine Hauptfehlerquelle bei der Goldreduktion. Da die Firma Merck (Darmstadt) uns die Extraherstellung des sonst nirgends erhältlichen, absolut reinen krystallisierten Produktes freundlicherweise zugesagt hat, werden wir in Kürze in der Lage sein, unsere Versuche in erwähnter Richtung zu ergänzen und hierüber später berichten.

II. Teil: Klinik.

Wer im Laufe einer längeren Beschäftigung mit Syphilistherapie häufig die Erfahrung gemacht hat, ein wie unzulängliches Kriterium der negative Ausfall der bisher angewandten Untersuchungsmethoden im Blut und Liquor hinsichtlich der Frage bedeutet, ob eine Lues ausgeheilt ist, der wird dringend die Notwendigkeit empfunden haben, daß nach feineren Untersuchungsmethoden gesucht werden muß, die eine größere Zuverlässigkeit des Urteils hinsichtlich der Frage gestatten würden, ob der luetische Krankheitsprozeß erloschen ist. Wir wissen ja, daß ein sehr hoher Prozentsatz der Syphilitiker, der von verschiedenen Autoren wechselnd hoch, etwa zwischen 40—80% schwankend, bemessen wird, im Liquor cerebrospinalis bereits in frühen Krankheitsstadien pathologische Veränderungen darbietet. Von dem anscheinend am Zentralnervensystem gesund bleibenden kleineren Teil soll hier zunächst nicht die Rede sein, sondern nur von dem größeren Teil der Fälle, die positive Liquorbefunde darbieten. Von diesen ist zunächst hervorzuheben, daß sie wieder nur in beschränktem Umfange klinisch subjektive oder objektive Krankheitserscheinungen seitens des Nervensystems aufweisen, und daß bei einem großen Teil der Krankheitsfälle weder der Arzt noch der Patient etwas von der zentralen Affektion merkt.

Es scheint ferner festzustehen, daß sehr häufig der pathologische Liquorbefund teils mit, teils ohne Behandlung wohl zur Norm zurückkehrt, wie man aus dem Verschwinden der Pleocytose und der Globulinreaktionen, dem Negativwerden der Wassermannreaktion bisher anzunehmen geneigt war; und zwar scheint in der Regel die Tendenz zu völliger Restitutio ad integrum der pathologischen Liquorbefunde um

so größer, je kürzer der Infektionstermin zurückliegt, wogegen pathologische Liquorbefunde, die in späteren Luesstadien auftreten, eine viel geringere Rückbildungstendenz aufweisen. — In den meisten Fällen der frühluetischen Affektion des Zentralnervensystems schien mit der Rückkehr evtl. vorhanden gewesener klinischer Erscheinungen und der pathologischen Liquorbefunde zur Norm die Heilung bis zu einem gewissen Grade gewährleistet zu sein, vorausgesetzt, daß die fortgesetzte Liquorkontrolle mit den bisherigen Untersuchungsmitteln bleibend normale Befunde darbot. Aber nicht selten traten später auch in diesen Fällen plötzlich oder allmählich, nach mehr oder minder langen Zwischenzeiten anscheinend völligen Gesundseins, entweder in Verbindung mit anderen luetischen Symptomen oder auch isoliert neue Exacerbationen der zentralen Affektion wieder auf, und man sieht sich hier zunächst der fatalen Wahrscheinlichkeit gegenüber, daß die frühere zentrale Erkrankung, obwohl der normale Liquorbefund keinerlei Krankheitserscheinungen anzeigte, nicht ausgeheilt war, daß also hier die Untersuchungsmethoden sich als unzulänglich erwiesen und uns nur eine Heilung vorgetäuscht haben. Unsere bisherigen Untersuchungsmethoden und die sich danach richtende Therapie waren also bisher nicht imstande, uns vor Überraschungen hinsichtlich eines etwaigen Wiederauflebens der Krankheit zu bewahren. Auch für die Anfangsstadien der Lues müssen wir mindestens die Wahrscheinlichkeit zugeben, daß unsere Untersuchungsmittel nicht fein genug sind, um eine initiale Beteiligung des Zentralnervensystems am luetischen Erkrankungsprozeß sicher zu erkennen; denn es bedarf zweifellos erst einer gewissen Einwirkungsdauer des syphilitischen Virus, bevor Pleocytose, Globulinvermehrung, Wassermann-Reaktion usw. in den Bereich der Nachweisbarkeit mit den bisherigen Liquorreaktionen treten. Durch positive Impfversuche am Tier ist aber längst erwiesen (*Hoffmann*, *Zaloziecki*, *Frühwald* und andere), daß Spirochäten schon ganz früh in der 8. bis 10. Krankheitswoche im Liquor vorkommen, ohne daß klinische Nervensymptome vorliegen, ja sogar ohne daß der Liquor pathologisch verändert erscheint; denn auch in scheinbar ganz normalem Liquor haben sich Spirochäten im Tierversuch nachweisen lassen. Man muß hier die Frage stellen, ob denn wirklich in diesen Stadien die Anwesenheit der Spirochäten im Cerebrospinalraum noch gar keine Wechselwirkung seitens des Organismus ausgelöst haben soll, — des Organismus, der schon kurze Zeit später vielfach mit so schweren pathologischen Veränderungen im Liquor die Erkrankung anzeigt. Man muß sich vielmehr noch weiter im Hinblick auf unsere sonstigen Erfahrungen bezüglich der mangelnden diagnostischen und prognostischen Zuverlässigkeit negativer Liquorreaktionen die Frage vorlegen, ob nicht auch hier beginnende Krankheitsprozesse sich dem Nachweis durch unsere relativ groben Unter-



suchungsmittel entziehen. In der Tat lassen sich manche Argumente beibringen, die mindestens die Berechtigung der obigen Fragestellung erweisen, und die uns zeigen, wie wenig Anlaß wir haben, aus negativen Liquorbefunden Rückschlüsse auf die Intaktheit des Zentralnervensystems zu ziehen. — *Wohlwill*, der sich die Aufgabe gesetzt hat, zu untersuchen, wie der Zustand des Gehirns und Rückenmarks sich in der Zwischenzeit zwischen der Sekundärperiode und den zeitlich vielfach erst in großem Abstande sich einstellenden luetischen Späterkrankungen des Zentralnervensystems sich gestaltet, hat 8 mal unter 42 Fällen von erworbener Lues bei Erwachsenen pathologisch-anatomische Veränderungen gefunden, und zwar in Form: 1. von geringgradigen endarteriitischen Prozessen an den kleinsten Gefäßen und Capillaren mit geringen herdförmigen Degenerationsvorgängen und am eigentlichen Nervenparenchym; 2. von chronisch entzündlichen Veränderungen, nämlich Lymphocyten- und Plasmazelleninfiltrate in den Lymphscheiden der Gefäße und insbesondere in den weichen Hirnhäuten; 3. in einem Fall auch in Form eines miliaren Gumma.

Der Autor macht zwar im einzelnen keine Angaben wie der Liquor sich früher in seinen Fällen verhalten hat. Wir wissen ja aber, daß Patienten in der Zwischenzeit zwischen dem Sekundärstadium und dem Ausbruch spätluetischer Nervenerkrankung häufig anscheinend normale Liquorbefunde darbieten und möchten annehmen, daß dies auch wenigstens bei einem Teil des *Wohlwill*schen Materials, soweit es Untersuchungen bei Erwachsenen anbetrifft, der Fall gewesen sein mag.

Über seine Untersuchungen bei kongenitaler Lues spricht sich der Autor dahin aus, daß „selbst Fälle mit von Anfang an oder auch nach der Behandlung normalem Liquor post mortem doch pathologische Verhältnisse an der Pia zeigen“. — Es kann demnach kein Zweifel daran obwalten, daß trotz negativer Liquorbefunde das Bestehen von Veränderungen am Zentralnervensystem möglich ist, die vielfach sogar schon die Form pathologisch-anatomisch manifester Krankheitsprozesse angenommen haben können. Man kann deshalb als sicher annehmen, daß die Feinheit unserer bisherigen Untersuchungsmittel wohl erst recht nicht ausreicht, um solche Veränderungen in ihren Anfängen aufzudecken, wo die pathologisch-anatomischen Prozesse sich erst vorbereiten.

Hier scheint uns nun in den Kolloidreaktionen ein Untersuchungsmittel in die Hand gegeben, das uns, wie *Kyrle* hervorhebt, einen viel tieferen Einblick in den Ablauf der luetischen Erkrankungsvorgänge am Zentralnervensystem gestattet, insofern als es uns zunächst erkennen läßt, daß eine Veränderung, ein oft weitgehender „Umbau“ des Liquors, um einen Ausdruck von *Kyrle* zu gebrauchen, schon frühzeitig stattfindet. Es wird nachher gezeigt werden, daß dieser „Umbau“, der wahrscheinlich als eine kolloidale Konstitutionsänderung des Liquors in-



folge der unter dem Einfluß des syphilitischen Virus sich vorbereitenden Entzündungsvorgänge aufzufassen ist, in deutlich durch den Ausfall der Goldreaktion zur Geltung kommender Weise, schon eingetreten sein kann, ohne daß die übrigen cytologischen, chemischen und serologischen Liquorreaktionen auch eine Spur von Ausschlag ergeben. Man darf wohl die Auffassung als gesichert ansehen, daß die bisherigen positiven Liquorbefunde in Gestalt der Pleocytose, Globulinvermehrung, Wassermannreaktion und Hämolysinreaktion einen zwar graduell jeweilig verschiedenen, im Prinzip aber immer vollkommen ausgebildeten Entzündungszustand am Zentralnervensystem bzw. den Meningen anzeigen: daran darf nach den histologischen Untersuchungen von *Wohlwill*. *Delbanco* und *Jacob*, und neuerdings von *Königstein* und *Spiegel*, die bei positivem Liquor, auch wenn nur eine Reaktion positiv gewesen war. stets entzündliche Veränderungen am Zentralnervensystem, zumal an den Meningen nachwiesen, kein Zweifel mehr bestehen. Bevor es aber zu einem ausgebildeten Entzündungszustand mit Pleocytose usw. usw. kommt, an dem allein wir bisher — wenn wir von der praktisch nicht in Betracht kommenden Methode des Spirochätennachweises im Liquor mittels Tierimpfung absehen — die syphilitische Infektion des Zentralnervensystems erkannten, spielen sich vermutlich wichtige physikochemische Vorgänge im Bereich der betroffenen Gebilde ab, die die eigentliche Ursache für die nachfolgenden Entzündungsvorgänge darstellen. Wir folgen hierin der Auffassung von *H. Schade*, der in seinem Buche: „Die physikalische Chemie in der inneren Medizin", S. 94, die einleitenden Vorgänge der Entzündung in ihren physiko-chemischen Besonderheiten, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. dahin charakterisiert, daß sie eine „Abartung des Kolloidzustandes in soloidem Sinne bedeuten", die durch das Auftreten von Stoffen mit kolloidverflüssigender Wirkung bedingt sein könnte. So unsicher und beweisbedürftig — wie wir uns natürlich nicht verhehlen — diese Vorstellungen auch noch sind, so müssen sie doch deshalb hier Erwähnung finden, weil wir in den Kolloidreaktionen vielleicht einen Indicator für diese Art von einleitenden Vorgängen der Entzündung, die zuerst an dem veränderten Zustand der Liquorkolloide in Erscheinung treten, vor uns haben. Daß der G.-R. Kolloidveränderungen zugrunde liegen. wie das schon von *Zaloziecki* vermutet wurde, wird auch durch die sehr interessanten Beobachtungen an Leichenliquoren von *Späth*, *Brandt* und *Mras* und *Weigeldt* wahrscheinlich gemacht, welche die Tatsache aufdeckten, daß jeder normale sowohl als pathologische Leichenliquor einige Stunden nach dem Tode eine positive G.-R. meist in den von der Lues her bekannten Formen, zeigt. *Weigeldt* hat nachgewiesen, daß die Stärke und Zeit des Auftretens der G.-R. post mortem in gewissen Grenzen von der Grundkrankheit abhängig ist, die den Tod verursachte:

bei fieberhaften Krankheiten und langdauernder Agonie tritt sie schon kurz nach dem Tode ein, bei anderen Todesursachen etwa 5—6 Stunden post mortem. Schon intra vitam positiv gewesene G.-R. verstärkt sich in den ersten Stunden post mortem erheblich. Welche genaueren Vorgänge zu dieser merkwürdigen Übereinstimmung von luetischer und postmortaler G.-R. führen, ist unbekannt, die Auffassung von *Weigeldt* ist aber sehr naheliegend, daß in beiden Fällen Zustandsänderungen der Eiweißkolloide die G.-R. verursachen, die in einem Falle durch die luetische Erkrankung, im anderen durch postmortale Autolyse zustande kommen. Diese Vorgänge brauchen ja durchaus nicht identisch zu sein, können aber, wie *Brandt* und *Mras* annehmen, trotzdem zu demselben Endeffekt führen.

Durch eine Auffassung der G.-R. bei Lues als Symptom einer Abänderung der Liquorkolloide würde sich auch ziemlich zwanglos die außerordentliche Überlegenheit der Kolloidreaktionen im allgemeinen und hier der Goldsolreaktion im besonderen über die anderen Liquorreaktionen hinsichtlich ihres viel früheren Auftretens und ihres überhaupt viel häufigeren Vorkommens erklären lassen, nämlich wenn wir voraussetzen, daß das praktisch wohl in jedem Falle von luetischer Durchseuchung auch in das Zentralnervensystem hineingelangende syphilitische Virus direkt oder irgendwie indirekt zunächst als ein Agens mit soloider Wirkung im *Schade*schen Sinne sich geltend macht. Die Frage, warum in einem Teil der Fälle die einleitenden Vorgänge sich schließlich zu kompletten Entzündungsprozessen mit pathologisch-anatomischem Substrat fortentwickeln, während sie in anderen Fällen schon im Anfang zum Stillstand kommen, wird durch den eben entwickelten Vorstellungskreis zunächst nicht berührt und bildet ein Problem für sich.

Die Berechtigung zur Einschätzung der Goldsolreaktion im eben erörterten Sinne zunächst nur für den Bereich der syphilitischen Erkrankungen gründet sich auf eigene Untersuchungen mit der G.-R. an einem Material von nunmehr etwa 700 syphilitischen Lumbalflüssigkeiten, die nachstehend (Tab. S. 452) im einzelnen besprochen werden mögen.

Wir haben 16 unbehandelte Primäraffekte lumbalpunktiert, davon hatten 9 einen negativen, 7 einen positiven Blutwassermann. Unter den 9 Seronegativen fanden sich 2 Fälle mit fraglicher Globulinvermehrung (Pandy +), alle übrigen Reaktionen waren überall durchgehend negativ, einschließlich der G.-R. Da wir in der Einschätzung der Pandy-Reaktion ungefähr mit *Schäber* übereinstimmen, der ihr, da sie eigentlich bei jedem Liquor positiv ist, viel zu große Empfindlichkeit vorwirft, so möchten wir der scheinbaren Überlegenheit der Pandy-Reaktion hier und bei anderen Gelegenheiten kein besonderes Gewicht beilegen und uns bei der Beurteilung der Globulinvermehrung mehr an die *Nonne*sche Phase I halten. In zwei anderen Fällen war bei Fehlen jedes anderen positiven Befundes die G.-R. schwach positiv (80 II). Unter den im Blut seropositiven Fällen findet sich nur einmal ein positiver Nonne im Liquor und gleichzeitig eine ausgesprochene positive Goldsolkurve.



Tabelle*).

Stadium	Gesamtzahl	Davon m. pos. Befund: im Blut	im Liquor: Pleocytose	im Liquor: Globulinvermehrung	im Liquor: Hämolysin-R.	im Liquor: WaR.	Goldsolreaktion, davon: positiv	Paralysenkurve	isoliert positiv	negativ
Lues I unbehandelt										
„ I seronegativ	9			2			2		2	7
„ I seropositiv	7	7		1			1			6
Lues I behandelt										
davon jetzt[1]) seronegativ	12						8		8	4
„ „ [2]) seropositiv	4	4	1	3	1	1	3		1	1
Lues II unbehandelt	201	192	55	41	17	36	160	9	93	41
„ II behandelt	142	76	44	48	20	42	106	8	52	36
Lues III unbehandelt	20	20	1	3	1	2	15	2	11	5
„ III behandelt	23	16	3	6	1	3	19	2	13	3
Lues latens unbehandelt	19	16	5	5	4	7	15	1	8	4
„ „ behandelt	65	40	17	31	10	23	51	7	20	14
Lues cerebrospinalis unbehandelt	2	2		2	1	2	2	2		
„ „ behandelt	25	13	12	20	7	15	24	12	5	1
Lues congenita unbehandelt	12	7		1		1	9		7	3
„ „ behandelt	16	10	3	7	5	5	16	3	9	
Tabes unbehandelt	3	2	2	2	0	1	3	0		
„ behandelt	9	4	4	9	2	8	9	4	2	
Paralyse behandelt	5	3	3	5	3	4	5	5		
Nichtluetische Krankheiten										
Unbestätigter Luesverdacht	6									6
Dermatosen	10	1[3])					1[4])		1	9
Multiple Sklerose	3						3		3	
Tuberculosis colliquativa	2						1		1	1
Lupus vulgaris	6						3		3	3
„ erythem. acutus	2						1		1	1

[1]) Früher 8 davon WaR. +. [2]) Früher alle WaR. +. [3]) Betrifft 1 Xanthom. [4]) Betrifft Dermatitis herpet.

Unter 16 bereits behandelten klinisch geheilten Primärfällen haben wir 12 mit negativem Blut-WaR., von denen früher 8 positiv waren. Alle diese 8 Patienten weisen als einzige positive Liquorreaktion eine positive Goldsolkurve auf, und zwar 3 davon nur geringe Ausflockung bis Violett, die anderen 5 sehr deutlichen Farbumschlag bis rotblau und darüber hinaus. Es handelt sich um späte Primärfälle,

*) In der beigefügten statistischen Tabelle sind nur etwa 600 Fälle verwertet. die nach Abschluß der Statistik inzwischen hinzugekommenen 100 Fälle ändern das Bild nur ganz unwesentlich.



oder wenn man sich *Delbancos* berechtigten Vorschlag anschließen will, der die seropositiven Lues I-Fälle wegen der zweifellos schon eingetretenen allgemeinen Durchseuchung zum Sekundärstadium zu rechnen vorschlägt, um klinisch noch nicht manifeste Sekundärfälle, die sich, wie wir später sehen werden, hinsichtlich des hier bereits so häufig positiven Ausfalls der G.-R. auffallend den echten klinischen Lues II-Fällen nähern. — Unter 4 behandelten Primärfällen, die zur Zeit der Liquoruntersuchung noch einen positiven Blutbefund darboten, waren 3 positive G.-R., 2 davon hatten auch einen anderweitig positiven Lumbalbefund in verschiedenen Reaktionen, und zwar Pleocytose und Nonne + bzw. WaR. und Hämolysin-R. +. Ein Fall hatte lediglich positive G.-R. bei Fehlen aller anderen Reaktionen.

Zusammenfassend läßt sich von der Lues I also sagen, daß unter 32 Fällen (worunter 19 früher oder jetzt noch seropositive sich befinden), die G.-R. 9 mal als einzige positive Reaktion im Liquor einen Anhaltspunkt dafür bot, daß im Zentralnervensystem, ganz vorsichtig ausgedrückt, keine normalen Verhältnisse bestanden. Da in diesen Fällen die allgemeine Durchseuchung, wie sich aus dem positiven Blut-WaR. ergibt, zweifellos schon eingetreten war, ist es nicht verwunderlich, daß auch der Liquor bereits Zeichen von „Umbau" darbietet. Wir verzichten vorläufig auf spekulative Erörterungen, welcher Natur diese Veränderungen im Liquor sind und verweisen nur auf das vorher über einleitende Vorgänge zur Entzündung Gesagte. — Die Stärke der G.-R. in unseren primären Luesfällen bewegte sich in den Grenzen schwächerer Ausflockungsgrade, indem in der Regel Farbumschläge bis violett, gelegentlich auch bis blau eintraten, und zwar meist bei der Verdünnung 1/40 oder 1/80, gelegentlich auch noch bei 1/160. Überhaupt muß hier ganz allgemein gesagt werden, daß gelegentliche Überschreitungen der typischen Verdünnungszone, die ja bei 1/40—1/80 liegen soll, durchaus vorkommen.

Wir tragen keine Bedenken, diese positiven Goldsolbefunde bereits in einem so frühen Stadium der Lues für ungemein bedeutsam zu halten, in dem Sinne, daß eine entzündliche Affektion des Zentralnervensystems sich hier offenbar entweder anbahnt, oder daß jedenfalls die Gegenwart des syphilitischen Virus schon eine Wechselwirkung seitens des Zentralnervensystems herausgefordert hat, die in der Kolloidreaktion zum Ausdruck kommt.

Bei der Berücksichtigung der bisher vorliegenden Erfahrungen der G.-R. in der Literatur wollen wir, entsprechend unserem Material, unter dem die Neurolues nur einen relativ kleinen Raum einnimmt, hauptsächlich diejenigen zum Vergleich heranziehen, die sich auf ein größeres dermatologisches Luesmaterial stützen. Diese Auswahl ist um der Raumersparnis willen und auch deshalb angebracht, weil die reichen Ergebnisse, die mit der G.-R. von psychiatrisch-neurologischer Seite erzielt wurden und in den Arbeiten von *Eskuchen*, *Kafka*, *Stern* und *Poensgen*, *Weigeldt* und zahlreichen anderen Autoren vorliegen,

ziemlich eindeutig und sicher feststehen, während die Erfahrungen am mehr dermatologischen Material, wie wir in Übereinstimmung mit *Kyrle* annehmen, noch weiteren Ausbaues dringend bedürftig sind. — Sehen wir uns nun unter diesem Gesichtspunkt die Befunde anderer Autoren an, so finden wir zunächst bezüglich der Lues I eine gewisse Übereinstimmung unserer Resultate mit denen *Weigeldts*, der in 64% seiner Fälle, bemerkenswerterweise auch bei 5 seronegativen, eine positive G.-R. bis blau, meist bei 1/80, feststellte. — *Kyrle*, *Brandt* und *Mras* führen 10 seronegative Primärfälle an, die in sämtlichen Reaktionen einschließlich G.-R. negativ waren. Unter 40 seropositiven Fällen dagegen waren nur 20=50% in allen Reaktionen negativ, während 19 Fälle positive G.-R. aufwiesen, und zwar größtenteils (in etwa 15 Fällen) als einzige Reaktion. Auch hier zeigt sich also ganz eindeutig, daß mit dem Beginn der allgemeinen Durchseuchung der Prozentsatz der positiven G.-R. enorm steigt, und daß sie in einem schon ebenfalls hohen Prozentsatz hier als einzige positive Reaktion im Liquor anzutreffen ist.

Betrachten wir nun die Goldsolreaktion bei der Sekundärlues. Unter 201 unbehandelten klinisch voll ausgebildeten Fällen war die G.-R. 160 mal positiv, und zwar 67 mal in Verbindung mit andern positiven Reaktionen (darunter 55 mal Pleocytose, 41 mal Globulinvermehrung, 17 mal positive Hämolysinreaktion, 36 mal positive Liquor-WaR., und zwar diese Reaktionen verschieden miteinander kombiniert) und 93 mal war die G.-R. die einzige positive Reaktion. Nur 41 = 20% unter den 201 Lues II-Fällen wiesen einen völlig negativen Befund auf. Diese Zahlenverhältnisse würden in gewissem Grade denjenigen Autoren recht geben, welche früher schon auf Grund der bisherigen Untersuchungsmethoden bei sekundärer Frühlues Liquorveränderungen in 80% der Fälle und darüber angenommen haben.

Das Verhalten bei 142 behandelten Lues II-Fällen ist durchaus ähnlich, davon haben 106 eine positive Goldsolkurve, und zwar 54 in Verbindung mit anderen Reaktionen (44 mal Pleocytose, 48 mal Globulinvermehrung, 20 mal positive Hämolysinreaktion und 42 mal positive Liquor-WaR., wiederum in verschiedenen Kombinationen miteinander), und 52 mal finden wir die G.-R. wieder als einzige positive Reaktion. Nur in 36 = 25% der Fälle fand sich ein völlig negativer Befund.

Die Stärke der G.-R. in diesem Stadium der Lues entspricht im allgemeinen schwächeren und mittleren Ausflockungsgraden in der typischen Verdünnungszone (40—80, gelegentlich bis 160), kann aber auch schon ganz extreme Formen in Gestalt der sogenannten Paralysenkurve erreichen, die wir bei 201 unbehandelten Fällen 9 mal, bei den 142 behandelten Fällen 8 mal fanden, und zwar immer in Verbindung mit stark positiven anderen Reaktionen (meist starke Pleocytose, stark

positiver Phase I und ebensolcher WaR., bei 4 Fällen auch starke Hämolysinreaktion). Wir haben niemals eine sogenannte Paralysenkurve isoliert als einzige positive Reaktion gesehen, während bei dem Kurventyp der typischen Lueszacke gelegentlich Ausflockungen von der Formel $40-80^{V}$, oder 80^{VI}, also recht erhebliche Ausflockungen, sehr wohl als einzige Erscheinung im Liquor anzutreffen sind, was man so deuten könnte, daß die Veränderungen in der Kolloidbeschaffenheit des Liquors schon ziemlich erheblich sein können, bevor die Erscheinungen der Entzündung überhaupt auf den Plan treten.

Dies kann man zum Teil auch den Befunden *Kyrles* und seiner Mitarbeiter bei der Lues II entnehmen, die, soweit sich das aus der Rubrizierung ihrer Untersuchungen ersehen läßt, offenbar auch recht häufig die G.-R. in verschiedensten Stärkegraden als einzige Reaktion konstatiert haben. Im übrigen erhoben sie ebenfalls in der großen Mehrzahl der Lues II-Fälle eine positive G.-R. als regelmäßigen Befund, und fast ausnahmslos dann, wenn andere Reaktionen ebenfalls positiv waren. *Kyrle* kann auf Grund des häufigen isolierten Vorkommens der G.-R. auch nicht umhin, der G.-R. eine gewisse Selbständigkeit gegenüber den anderen Reaktionen zuzuerkennen, und zwar betont er dies für alle Stadien der Lues, von den frühesten bis zu den ältesten. Die Tatsache, daß die G.-R. auch dann positiv sein kann, wenn klinische Nervensymptome oder pathologische Liquorbefunde fehlen, ist auch schon früheren Autoren aufgefallen, und sie wurde, soweit die Blut-WaR. dabei positiv war, als Ausdruck der allgemeinen luetischen Infektion gedeutet (*Eskuchen*) oder als letzte Spur einer im Sekundärstadium durchgemachten Meningitis, die in der Lymphocytose résiduaire und dem gelegentlichen Positivbleiben der *Nonne*schen Reaktion ein Seitenstück fände. Diese Erklärungsweise wird uns später noch beschäftigen; indessen sollen vorher noch unsere Befunde in den anderen Luesstadien besprochen werden.

Bei der Lues im Tertiärstadium war unter 20 unbehandelten Fällen, die sämtlich positive Blut-WaR. aufwiesen, 11 mal die G.-R. als einzige Reaktion positiv, 4 mal in Verbindung mit anderen Reaktionen, worunter sich einmal eine starke Pleocytose und 2 mal positive Liquor-WaR. finden, deren zugehörige Goldsolkurven den „Paralyse-Typ" zeigen; beide Fälle stellen übrigens tuberoulceröse Syphilide dar, die klinisch nicht den geringsten Anlaß boten, eine Affektion des Zentralnervensystems auch nur zu vermuten. Bei 23 behandelten Lues III-Fällen (mit 16 positiven WaR. im Blut) ergaben sich 19 positive Goldsolbefunde, davon 13 als einzige Erscheinung im Liquor, nur 6 in Verbindung mit Pleocytose bzw. Globulinvermehrung und WaR. Auch hier sind die 2 mal vorkommenden stärksten Ausflockungsgrade, die „Paralysenkurven", vergesellschaftet mit starker Pleocytose und positiver Liquor-



WaR. Besonders bemerkenswert ist noch, daß der eine Fall hiervon ein Gumma des Unterschenkels als einzige Erscheinung darbietet. der andere ist wieder ein tuberoserpiginöses Syphilid, beide ohne jedes klinische Symptom einer cerebralen Affektion.

Bei der Lues III bewegen sich die Ausflockungen des Goldsols in mittleren Stärkegraden und entsprechen etwa den Formeln 80^{IV}, $40-80^{IV}$, 80^{V}, gelegentlich auch $80-160^{IV}$ oder ähnlich. Zusammenfassend ergibt sich, daß unter insgesamt 46 Fällen von Lues III sich 34 mal eine positive G.-R. findet, davon 42 mal als einzige Reaktion, nur 10 mal in Verbindung mit einer oder mehreren anderen. Darunter wiederum finden wir vier komplette schwer pathologische Liquorbefunde, nämlich bei drei tuberoserpiginösen Syphiliden und einem Gumma des Unterschenkels, die keinerlei Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems darboten. Dies dürfte nota bene auch ein vollgültiger Beleg dafür sein, daß die Auffassung von *Nast*, der sich dahin ausspricht, daß das gummöse Tertiärstadium liquorgesund sei und daß es deshalb erstrebenswert wäre, den Körper rasch dem Tertiarismus zuzuführen, vollständig unzutreffend ist.

Man sieht jedenfalls, wie bei Verwendung der G.-R. die Zahlenwerte für die Liquorveränderungen auch bei der tertiären Lues sich erheblich nach oben verschieben, denn ohne Berücksichtigung der G.-R. würden wir unter insgesamt 43 Lues III-Fällen nur 10 positive Liquorbefunde erhoben haben, während sich durch Hinzuziehung der G.-R. 34 mal Veränderungen nachweisen lassen.

Das von *Kyrle* beigebrachte Material an gummöser Haut- und Schleimhautlues enthält unter 24 Fällen ebenfalls 16 mal positive G.-R., darunter, soweit ich sehe, etwa 7 mal als einzige Reaktion, die übrigen Male in Verbindung mit anderen Reaktionen; also auch hier erhöht sich der Prozentsatz der Liquorveränderungen durch die G.-R. um ein Beträchtliches.

Unbehandelte Lues latens-Fälle standen uns 19 zu Gebote, davon 8 lediglich mit positiver G.-R., 7 mit positiver G.-R. und noch einer oder mehreren anderen Reaktionen. Darunter fand sich 1 mal stärkster Ausflockungsgrad in Verbindung mit hochgradigem kompletten Liquorbefund; die zugehörige Patientin hatte außer seit $2^1/_2$ Jahren intermittierend auftretendem „Kopfsausen" klinisch keine objektiven Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems.

Über behandelte Lues latens-Fälle können wir in einer Anzahl von 65 berichten, wovon 51 positiven Goldsolbefund aufwiesen, und zwar 20 mal als isolierte Reaktion und 31 mal in Verbindung mit anderen; darunter finden wir 7 Paralysenkurven, die in klinischer Hinsicht, mit Ausnahme von 2 Patienten, die über Kopfschmerzen klagten, keinerlei objektiv nachweisbare Nervensymptome darboten.

Bei der Lues latens sehen wir also, daß unter insgesamt 84 Fällen, die übrigens nur 56 mal eine positive Blut-WaR. aufwiesen, die G.-R. 66 mal positiv ausfällt, und zwar 28 mal als einzige Reaktion gegenüber 38 Fällen, in denen die übrigen Reaktionen ebenfalls teilweise positiv sind. — Bei den Patienten mit negativer Blut-WaR. war die Lues klinisch sichergestellt, teils handelte es sich um erscheinungsfreie Mütter, die luetische Kinder geboren hatten, teils um solche, die dauernd abortierten, deren Männer eine sichere Lues hatten; andererseits um Männer, die früher irgendwelche Erscheinungen gehabt hatten, teils unzureichend, teils ausreichend behandelt waren, deren Blut aber noch Schwankungen im serologischen Befund aufwies, und ähnliches.

Bezüglich des Ausfalls der G.-R. bei der Lues latens sei gesagt, daß sie sich im Durchschnitt, abgesehen von den erwähnten 7 kompletten Ausflockungen, in mittleren Stärken, etwa bei 40^{IV} oder 80^{IV}, manchmal auch bei 80^{V} hält. Wir sahen außerdem häufiger eine Überschreitung der typischen Verdünnungszone, indem das Maximum der Ausflockung noch bis 160, gelegentlich bis 320 reichte. Man kann also feststellen, daß bei der Lues latens alle möglichen Formen der Goldsolkurven vorkommen können, und daß sich ein besonderer Kurventyp für das Latenzstadium nicht in Anspruch nehmen läßt, — eine Tatsache, die neuerdings auch von *Weigeldt* bestätigt wird.

Wenn schon bei der eben erörterten Lues latens, wo ausgesprochene Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems so gut wie vollständig fehlen, in einem überraschend *hohen* Prozentsatz sich eine positive G.-R. findet, so durfte erwartet werden, daß die klinisch ausgebildete Lues cerebrospinalis erst recht in der G.-R. ihren regelmäßigen Ausdruck finden würde. In der Tat befinden sich unter unseren 27 Fällen dieser Syphilisform 26 mit positiver G.-R., hier begreiflicherweise nur 5 mal als einzige positive Reaktion, da es sich ja um eine auch klinisch voll ausgebildete Erkrankung des Zentralnervensystems handelt, bei der es auch schon meist zur Pleocytose, Globulinvermehrung und positiver WaR. im Liquor gekommen ist. Im einzelnen liegen die Verhältnisse hier so, daß bei 2 unbehandelten Fällen (mit positiver Blut-WaR.) sich beidemal eine Paralysenkurve findet in Verbindung mit positiver Phase I und ebensolchem Liquor-WaR., einmal auch mit positiver Hämolysinreaktion, während die Pleocytose auffälligerweise in beiden Fällen fehlt. Auf die sehr merkwürdige Tatsache, daß stark positive serologische und chemische Befunde im Liquor ohne gleichzeitige Zellvermehrung bestehen können, werfen erst die neueren Befunde von *Königstein* und *Spiegel* einiges Licht, die durch pathologisch-anatomische Untersuchungen an Kindern, die öfter als Erwachsene bei positiver Liquor-WaR. einen Mangel an Pleocytose zeigen, die Neigung der meningealen Entzündung zur raschen Bindegewebsbildung festgestellt

haben und darin eine Erklärung für das Fehlen der Pleocytose erblicken. Sollte sich diese Beobachtung auch bei Erwachsenen bestätigen, so wäre dies von großer Bedeutung, weil dadurch die Einschätzung der Pleocytose als eines relativ passageren Symptoms, bzw. auch die fehlende Pleocytose eine wesentlich geringere Bewertung für die Beurteilung der zentralen Affektion erfahren müßte. *Königstein* und *Spiegel* heben dann auch die Tatsache hervor, daß der gleiche pathologisch-anatomische Prozeß im Liquor durch einen kompletten positiven Befund oder bloß durch einen positiven Nonne angezeigt werden kann, und daß die Rückkehr der Pleocytose zur Norm nach der Therapie nichts für die anatomische Ausheilung beweise, da solche Fälle noch deutliche Infiltration in den Meningen aufweisen können. — Nach solchen Erkenntnissen drängt sich einem auch die Schlußfolgerung auf, daß der Streit um die „Grenzziffer" der noch als pathologisch anzusehenden Zellzahl ziemlich müßig ist.

Bei 25 behandelten Fällen von cerebrospinaler Lues, wovon 13 positive WaR. im Blut aufwiesen, finden wir 24 mal stark positive G.-R., darunter 12 Paralysenkurven. Die vorhin schon erwähnten 5 Fälle, in denen die G.-R. isoliert positiv war, sind solche, wo früher noch die übrigen Reaktionen hochpositiv waren, die indessen im Laufe der Behandlung zur Norm zurückgingen, während die G.-R. positiv geblieben war. Wir werden auf diese Besonderheit noch später zu sprechen kommen.

Nur ein einziges Mal versagte anscheinend die G.-R. bei einem klinisch als Lues cerebrospinalis angesprochenen Falle. Es handelte sich um eine Patientin, die an „Ohrensausen" litt; auf Grund genauer otologischer Untersuchung war eine luetische Acusticuserkrankung diagnostiziert worden. Die Seroreaktion im Blut war zweifelhaft (auch bei Wiederholung), der Liquorbefund einschließlich der G.-R. völlig negativ. Von *Flesch* ist ein gleicher Fall von schwerer Acusticusstörung mit negativer WaR. und G.-R. mitgeteilt, den *Flesch* als Beispiel dafür anführt, daß man sich nicht unbedingt auf die G.-R. verlassen könne, weil vielleicht manche herdförmigen Prozesse durch Abkapselung (Adhäsionen) dem Nachweis durch die Liquoruntersuchung entgehen könnten. Man wird diese Möglichkeit wohl nicht von der Hand weisen können. Andererseits wäre auch an die Möglichkeit einer klinischen Fehldiagnose und an evtl. nichtluetische Ätiologie solcher Affektionen zu denken. — Wenn wir unseren entsprechenden Fall wegen der nicht sichergestellten Diagnose aus der Rubrik der cerebrospinalen Lues eliminieren, dann hätten wir unter den insgesamt 26 Fällen also 100% positive Ausfälle der G.-R.

Die Bereicherung der Liquordiagnostik durch die G.-R. wird indirekt besonders evident, wenn man die relativ große Zahl von völlig



negativen Liquorbefunden bei sicheren syphilogenen Cerebralaffektionen mit klinisch nachweisbaren Symptomen, wovon der Autor gleich 12 Fälle zusammenstellt, kennenlernt, die *Schäber ohne* Verwendung der G.-R. beobachtet hat. Wir sind nicht einen Augenblick im Zweifel darüber, daß *Schäber* nur zu ganz wenigen völlig negativen Liquorbefunden bei seinen Fällen gekommen wäre, wenn er bei seinen Liquoruntersuchungen die G.-R. mit hinzugezogen hätte.

Der Stärkegrad der G.-R. neigt bei der Lues cerebrospinalis in auffallendem Maße zu den extremsten Ausflockungen, sehen wir doch zu 50% Paralysenkurven darunter. Darin liegt, da in unseren Fällen von klinischer Paralyse nicht die Rede sein konnte, besonders deutlich die Tatsache zutage, daß die sog. „Paralysenkurve" durchaus nicht auf den Bezirk der ausgebildeten Paralyse beschränkt ist, was ja auch schon aus dem nicht gerade seltenen Vorkommen dieses Ausflockungstyps bei allen anderen Luesstadien (ausgenommen die Primärlues) hervorging, sondern daß sie, wie man allgemein wird sagen dürfen, überall dort sich findet, wo ein luetischer Entzündungsprozeß im Zentralnervensystem besonders starke Grade erreicht. Dies wird man um so eher behaupten können, als sich diese Paralysenkurve *immer*, gleichgültig in welchem Luesstadium wir ihr begegnen, vergesellschaftet findet mit stark positiven anderen Liquorreaktionen, also den Anzeichen eines voll entwickelten Entzündungszustandes. Deshalb besteht die Bezeichnung „Paralysenkurve", wie auch neuerdings *Weigeldt* hervorhob, sicherlich nicht zu Recht, ihre Beibehaltung ist aber deshalb ganz wünschenswert, weil sie sich allgemein eingebürgert hat und jeder sofort weiß, welcher Kurventyp darunter verstanden wird. Auch von den anderen Autoren, wie *Flesch*, *Neufeld*, *Stern* und *Poensgen*, *Kyrle*, *Brandt* und *Mras*, *Weigeldt* und anderen ist die Paralysenkurve bereits in früheren Luesstadien als der Paralyse festgestellt worden, so daß sie als pathognomisches Zeichen für Paralyse unter keinen Umständen gelten kann.

Im übrigen wäre noch zu sagen, daß die Ausflockungen bei der Lues cerebrospinalis nur ganz ausnahmsweise sich auf die schwächeren und schwächsten Grade beschränken, es ist vielmehr die Regel, daß mindestens die Farbumschläge bis Blau oder Hellblau, häufig auch bis Weiß bei 40, 80 oder manchmal 160 erreicht werden.

Wir wenden uns nun zur Behandlung der Frage, wie sich die G.-R. bei der Lues congenita verhält. — Es ist in neuester Zeit erst wieder von *Breuer* die Frage aufgeworfen worden, ob bei der Lues congenita eine besondere Empfänglichkeit des Zentralnervensystems für luetische Affektionen festzustellen ist. Da sind zunächst die Liquorbefunde von *Breuer* sehr bemerkenswert, die besagen, daß in frischen Fällen von Säuglingssyphilis und bei behandelten Säuglingen niemals eine Druckerhöhung, Eiweiß- oder Zellvermehrung festzustellen war, daß ferner



auch die Mastixreaktion stets negativ war. Die Untersuchungen an älteren Kindern ergaben ihm ein ganz anderes Bild. An seinem Material von 42 älteren Kindern fand sich nur in einigen Fällen von Pupillenstarre, die 9,5% ausmachten, ein klinischer Hinweis auf Nervenstörungen. Demgegenüber wiesen jedoch 30 Kinder = 73,2% einen krankhaften Liquor auf, während nur in 11 Fällen = 26,8% der Liquor als ganz normal bezeichnet werden konnte. Es ist sehr zu beachten, daß unter den positiven Liquorbefunden die Mastixreaktion, also wieder eine kolloidale Reaktion, mit 46,3% am häufigsten positiv war; allerdings war der Liquordruck sogar in 68,3% gesteigert, aber wir sind nach früheren Erfahrungen geneigt, der Drucksteigerung für die feinere Liquordiagnostik keine besondere Bedeutung zuzuerkennen, da die Druckverhältnisse in zu weiten Grenzen schwanken und auch von rein äußeren Bedingungen bei der Liquorentnahme zu stark abhängig sind. Von der Druckerhöhung abgesehen, findet sich also bei *Breuer* eine deutliche Überlegenheit der Kolloidreaktion, und auch *Eskuchen* bemerkt in seinem Buch über die Lumbalpunktion, daß bei Lues congenita, die auch in Fällen mit klinischen Nervensymptomen überhaupt nur geringe pathologische Liquorbefunde darbiete, eine Kolloidreaktion, nämlich die Goldreaktion, noch am ehesten eine luetische Reaktion auch im sonst negativen Liquor anzeige. Dieses uncharakteristische Verhalten des Liquors bei Kindern mit Lues congenita könnte auch in gewissem Grade durch die Untersuchungsbefunde von *Königstein* und *Spiegel* erklärt werden, die bei Säuglingen zwar eine Infiltration des Subarachnoidalraumes mit kleinen und großen Rundzellen, in einem Teil der Fälle aber auch die Tatsache feststellten, daß die Infiltratbildung fast ganz von einer Bindegewebswucherung ersetzt war.

Wenn wir uns unsere eigenen 12 unbehandelten und 16 behandelten Fälle von kongenitaler Lues daraufhin ansehen, so finden wir ebenfalls eine ganz augenfällige Überlegenheit der G.-R. über die anderen Reaktionen. Die 12 unbehandelten Fälle, in denen 7 mal eine positive Blut-WaR. vorlag, ergaben 9 positive G.-R., darunter 7 mal als einzige Reaktion, nur 2 mal in Verbindung mit Phase I bzw. positiver Liquor-WaR., übrigens in diesen mit Fehlen aller klinischen Erscheinungen und negativer Blut-WaR. Von den anderen 7 Kindern hatten nur 4 irgendein kongenital-luetisches Stigma, wie Säbelscheidenbeine, Keratitis parenchymatosa, Hutchinson-Zähne, Taubheit.

Unter 16 behandelten Kindern, von denen 10 im Blut positive WaR. aufweisen, fanden wir durchweg eine positive G.-R., darunter 9 mal als einzige Reaktion, nur 7 mal in Verbindung mit anderen Reaktionen, unter denen in 3 Fällen ein hochgradig, pathologischer kompletter Liquorbefund mit hoher Lymphocytose, Phase I, Hämolysinreaktion und WaR. vorlag; hier erreichte auch die G.-R. den stärksten Aus-



flockungsgrad, die Paralysenkurve. Es handelte sich um hochgradige Imbezillität bzw. beginnende juvenile Paralyse. Unter den 9 Kindern, die als einzigen Befund im Liquor eine positive G.-R. aufwiesen, waren 5 mit irgendeinem kongenital-luetischen Symptom behaftet, bei den anderen 4 waren keine Erscheinungen vorhanden, die Diagnose aber früher durch positive WaR. im Blute sichergestellt.

Zusammengefaßt ergibt sich also für unser Material von Lues congenita, daß unter insgesamt 28 Fällen 25 mal eine positive G.-R. vorlag, und zwar 16 mal als einziges Phänomen, 9 mal kombiniert mit anderen Reaktionen.

Die von uns untersuchten Fälle von metaluetisehen Erkrankungen sind bei der Art des meist frühere Luesstadien betreffenden Krankenmaterials unserer Klinik naturgemäß nur gering an Zahl. Gerade für das Tabes-Paralysematerial hat aber die G.-R. eine so vielfache Bearbeitung erfahren, daß ihr Verhalten dabei als ziemlich geklärt anzusehen ist. — Anfangs knüpfte sich an die G.-R. die Erwartung, daß sie für die luetische Infektion spezifisch sei (*Eicke*) und daß sie nicht nur die Abgrenzung luetischer Erkrankungen des Zentralnervensystems von denen anderer Natur gestatten, sondern auch eine Differenzierung der verschiedenen luetischen Krankheitsbilder des Zentralnervensystems untereinander möglich machen würde. Es dürfte bekannt sein, daß diese Erwartung sich nicht oder vielmehr nur zum Teil erfüllt hat, da einerseits auch nichtluetische Erkrankungen, wie wir nachher noch sehen werden, luesähnliche Ausflockungen ergeben können (wie z. B. multiple Sklerose) und andererseits die luetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems alle Übergänge der Goldsolkurven untereinander zeigen können und durchaus nicht auf Grund der Kurvenform mit Sicherheit in ihren verschiedenen klinisch mehr oder minder scharf umgrenzten Krankheitsbildern auseinanderzuhalten sind, wie aus den Arbeiten von *Eskuchen*, *Eicke*, *Flesch*, *Glaser*, *Neufeld*, *Stern* und *Poensgen* und anderen Autoren hervorgeht.

Soweit uns metaluetisches Material zur Verfügung stand, fügt es sich in den Rahmen dessen ein, was von psychiatrisch-neurologischer Seite bezüglich des Verhaltens der G.-R. festgestellt worden ist. Alle unsere 12 Tabesfälle (3 unbehandelte und 9 behandelte) wiesen sämtlich eine positive G.-R. auf, und zwar hielt sich dieselbe durchaus nicht nur in den Grenzen der von *Eskuchen* für Tabes als charakteristisch angenommenen Ausflockungszone von „$^1/_{40}$—$^1/_{80}$ — blauweiß)“, sondern wir beobachteten sowohl gewöhnliche Lueszacken, das heißt also Ausflockungen schwächerer Art 40^{II} oder 40^{III} bzw. $40—80^{II—III}$, sondern alle möglichen Übergänge über die bei Lues cerebrospinalis sich findenden stärkeren Ausflockungsgrade bis zu den stärksten, überwiegend bei Paralyse vorkommenden, die wir 4 mal bei unseren Fällen sahen,



und zwar immer in Verbindung mit auch anderweitig positivem Liquorbefund. *Eskuchen* bemerkt, daß die Übergänge von der „tabischen" zur „paralytischen" Kurve durchaus fließende seien, analog den klinischen Beobachtungen, und auch andere Autoren (*Flesch*, *Stern* und *Poensgen* und andere) stimmen mit uns darin überein, daß es eine für Tabes charakteristische Kurve nicht gibt. — Bemerkenswert ist es, daß auch bei der Tabes 2mal die G.-R. als einzige positive Reaktion auftritt, und zwar beidemal in Fällen klinisch einwandfreier Tabes, deren zwar schwächere aber einwandfrei pathologische Kurven in den Formeln 160^{II-III} und 80^{IV} sich ausdrücken. Gegenüber dem im allgemeinen regelmäßig positiven Ausfall der G.-R. bei der Tabes fallen Mitteilungen wie die von *Eskuchen* besonders auf, der in seltenen Fällen bei klinisch sichergestellter Tabes ein Versagen der G.-R. beobachtete, oder solche von *Stern* und *Poensgen*, die ebenfalls bei unbehandelten oder unzureichend behandelten Tabesfällen negative G.-R. sahen. Es scheint, daß die Annahme von *Stern* und *Poensgen*, daß es sich hier um stationär gewordene, hinsichtlich der entzündlichen Vorgänge rückgebildete Formen handelt, das Richtige trifft.

Unsere 5 Paralysefälle zeigten durchweg die typische Paralysenkurve im Verein mit auch sonst voll entwickeltem pathologischen Liquorbefund. Da von psychiatrischer Seite ausreichende Erfahrungen darüber vorliegen, daß bei Paralyse die nach ihr benannte Kurvenform einen regelmäßigen Befund bildet, so darf man sich wohl der Formulierung *Eskuchens* anschließen, daß zur Paralyse immer eine „paralytische" Goldsolkurve gehört und daß nur „tabische" Kurven bzw. irgendwelche anderen Kurvenformen, wie wir statt dessen in Anbetracht des Fehlens einer bestimmten Tabeskurve lieber sagen möchten, das Bestehen einer Paralyse unwahrscheinlich machen.

Bei der Besprechung der verschiedenen Phasen der Lues hinsichtlich ihres Verhaltens in der G.-R. haben wir stets mit besonderer Betonung hervorgehoben, daß bei unseren Untersuchungen ein ganz beträchtlicher Teil der Fälle die G.-R. als einzige positive Reaktion aufweist. Für die Anfangsstadien könnte das häufige alleinige Vorkommen der G.-R. dadurch erklärt werden, daß die G.-R. als die empfindlichste aller bisherigen Reaktionen eben schon ganz früh die entzündlichen Prozesse anzeigt, wenn die anderen Reaktionen noch nicht in Erscheinung treten, und daß sie gewissermaßen nur der schnellere Vorläufer der anderen Reaktionen, im besonderen der Globulinreaktionen sei. Diese Erklärungsmöglichkeit zieht auch *Kyrle* bei seinen an einem umfangreichen Material gewonnenen Beobachtungen über die G.-R. in Betracht, lehnt sie aber schließlich ab im Hinblick auf die zweifellos bestehende Selbständigkeit der G.-R. auch in alten Luesstadien, wo, nach *Kyrle*, der Liquor im allgemeinen eine Veränderung im Sinne eines




stärkeren Positivwerdens nicht mehr erleidet, wo deshalb die positive G.-R. auch nicht als Vorläufer der Globulinvermehrung angesehen werden könne. Wir lassen dahingestellt, ob *Kyrles* Anschauung von der relativen Unveränderlichkeit des Liquors bei der Spätlues allgemeine Gültigkeit beanspruchen kann, zumal von anderer Seite (z. B. *Dreyfus*) auf Grund nicht weniger reicher Erfahrungen dieser Auffassung widersprochen wird. Darin stimmen wir jedenfalls mit *Kyrle* überein, daß G.-R. und Globulinvermehrung, wenigstens soweit sich dieselbe in den bisher zur Verfügung stehenden Globulinreaktionen ausdrückt, nicht notwendig zusammengehören; denn wir fanden, wie *Kyrle*, gelegentlich Fälle, die zwar schwach positive Phase I, aber negative G.-R. zeigten. Da solche Fälle aber äußerst selten sind und die Möglichkeit von technischen Versuchsfehlern nicht außer Zweifel steht, möchten wir gerade diesen Beobachtungen kein besonderes Gewicht für die Beurteilung des Verhältnisses von G.-R. und Globulinreaktionen zueinander beilegen.

Auf Grund unserer früher entwickelten Ansicht, daß möglicherweise die G.-R. nur der Ausdruck von Stabilitätsänderungen gewisser Eiweißkolloide des Liquors ist, die sich infolge der Einwirkung des luetischen Virus als einleitende Vorgänge vor den pathologisch-anatomisch charakterisierten Entzündungsprozessen vollziehen, halten auch wir eine Unabhängigkeit der G.-R. von der Globulinvermehrung und von den anderen pathologischen Liquorreaktionen für durchaus möglich, allerdings nur in gewissen Grenzen, nämlich so lange, wie der Erkrankungsvorgang nicht so weit fortgeschritten ist, daß die Gefäßwände für Globuline in stärkerem Maße durchgängig werden. Dann freilich ändern sich die Mischungsverhältnisse der Eiweißkörper — von ihrer quantitativen Vermehrung ganz abgesehen —, von denen ja *Lange* bereits nachgewiesen hat, daß sie für den Charakter der Goldsolausflockung von größter Bedeutung sind, wohl so wesentlich, daß davon auch der Ausfall der G.-R. weitgehend abhängig werden muß. Diese Abhängigkeit der G.-R. vom Mischungsverhältnis ist nach *Langes* Versuchen wohl als erwiesen anzusehen, der bei stets sich gleichbleibender Gesamteiweißmenge Nutrose und Albumose in verschiedenem Verhältnis miteinander mischte und dadurch das Maximum der Goldsolausflockung an jede beliebige Stelle der Verdünnungszonen hinverlegen konnte. Deshalb kann man wohl, wie auch Kyrle tut, nur von einer relativen Unabhängigkeit der G.-R. von den Globulinen reden. — In einem bedingten Abhängigkeitsverhältnis steht die G.-R. auch zur WaR., indem bei positiver WaR. auch die G.-R. immer ausgesprochen positiv ist, während umgekehrt die WaR. dauernd fehlen kann, wenn die G.-R. als regelmäßig positiv befunden wird. Dieses Verhalten bildet nach unseren Beobachtungen so sehr die Regel, daß uns gegenteiligen Befunden anderer Autoren gegenüber, in denen angeblich ein positiver Liquor-

WaR. sich mit einer negativen G.-R. kombinierte, die Vermutung nicht verläßt, daß hier unspezifische Hemmungen vorlagen, vielleicht durch Verwendung aktiven anstatt inaktivierten Liquors (vgl. *Lesser*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 131).

Die Frage nach der Substanz des Liquors, welche die Ausflockung des Goldsols verursacht, ist so alt wie die Reaktion selbst und ist außer von *Lange*, der in Albumosen und Deuteroalbumosen die ausflockenden Körper vermutete, noch von anderen Autoren diskutiert worden, unter denen wir besonders *Neufeld* nennen, der wegen der hochgradigen Empfindlichkeit der Reaktion die Ansicht vertritt, daß es sich um einen durch Fermente bedingten Vorgang handeln müsse, wahrscheinlich um eine Thrombin-Antithrombinreaktion. *Neufeld* glaubt auch in normalem Serum das Vorhandensein einer auf Goldsol fällend wirkenden Substanz nachgewiesen zu haben, die erst in ganz starken Verdünnungen in Erscheinung tritt, da sie in stärkerer Serumkonzentration durch andere Körper in ihrer Wirkung gehemmt wird. Der Autor nimmt an, daß es sich um das normalerweise im Blut vorkommende Fibrinferment handelt, das unter pathologischen Bedingungen, und zwar bei der Syphilis in besonders charakteristischer Weise, ähnlich wie das Hämolysin der *Weil-Kafka*schen Hämolysinreaktion in den Liquor übertritt.

Einen luetischen Immunkörper als Ursache der G.-R. nimmt *Spät* an, der experimentell die wirksame Substanz aus dem Liquor und auch aus dem Luetikerblut zu isolieren versuchte. Da die Versuche technisch anfechtbar und in ihren Resultaten nicht eindeutig sind, sollen sie hier nicht weiter erörtert werden. Jedenfalls glaubte der Autor in seinen Versuchen Anhaltspunkte dafür gefunden zu haben, daß ein luetischer Immunkörper für die G.-R. verantwortlich sei. Eine Stütze für seine Anschauung sieht *Spät* auch darin, daß die G.-R. bei der Paralyse am stärksten ausfiele. Die neuere Paralyseforschung hat es aber wahrscheinlich gemacht, daß gerade ein Mangel an Immunstoffen für die Paralyse charakteristisch und daher die schrankenlose Ausbreitung der Spirochäten im Gehirn zu erklären sei. Danach müßte also das Umgekehrte zu erwarten und die G.-R. bei der Paralyse eher schwächer als in anderen Luesstadien sein, wenn *Späts* Anschauung zutreffend wäre. Es scheint deshalb durchaus unwahrscheinlich, daß *Späts* Bewertung der Rolle der Immunkörper bei der G.-R. das Richtige trifft. — Die Auffassung der G.-R. als einer Immunkörperreaktion finden wir übrigens noch von *Zaloziecki* vertreten.

Neuerdings tritt *Reitstötter* der Auffassung entgegen, daß es Globuline seien, die die Ausflockung des Goldsols bewirken, von denen er im Gegenteil feststellt, daß sie eine sehr starke Schutzwirkung auf das Goldsol ausüben, und zwar am stärksten die Euglobuline, d. h. diejenigen, die in reinem, elektrolytfreien Wasser völlig unlöslich sind. In dieser Frak-



tion ist aber andererseits, wie schon *Schulz* und *Zsigmondy* vermuteten, ein bisher noch nicht näher bestimmter Körper enthalten, der auf Goldsol nicht schützend, sondern fällend wirkt, in seiner Wirkung aber wegen seiner äußerst geringen Menge von den anderen in der Überzahl vorhandenen schützenden Euglobuline normalerweise vollständig verdeckt wird. Ähnliche Verhältnisse liegen vielleicht im normalen Liquor vor, wo die schützenden Euglobuline überwiegen. Da nun bei der pathologischen Eiweißvermehrung im Liquor cerebrospinalis ebenfalls in der Hauptsache Globuline entstehen, so müßten dieselben besonders auf ihren Euglobulingehalt untersucht werden, um den das Goldsol fällenden Körper zu isolieren. Dieser Vorschlag *Reitstötters* dürfte freilich wohl bei den geringen Mengen, die dem Untersucher bei derartigen Liquoruntersuchungen leider nur zur Verfügung stehen, auf ganz bedeutende Schwierigkeiten stoßen. In Hinblick auf die von *Spät* und *Zaloziecki* angenommene Möglichkeit, daß Immunkörper die fällenden Eiweißsubstanzen seien, interessiert hier vielleicht noch das Ergebnis von *Reitstötters* Untersuchungen, die darauf ausgingen, die Goldzahl zur Unterscheidung von normalem und antikörperhaltigem Serum nutzbar zu machen, aber zu einem negativen Resultat führten, da sich für verschiedene Antikörper keine charakteristische Größe der Goldzahl feststellen ließ.

Während es einerseits an Beweisen dafür, daß spezifisch-luetische Immunkörper für die Ausflockung des Goldsols verantwortlich sind, durchaus fehlt, gibt es andererseits manche Erscheinungen, die indirekt das Gegenteil bezeugen, daß die G.-R. nämlich eine unspezifische Reaktion ist. Hierhin gehört die jetzt wohl allgemein anerkannte Tatsache, daß auch bei nichtluetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems die gleichen Ausflockungen vorkommen können wie bei luetischen, z. B. der häufige positive Ausfall der G.-R. bei der multiplen Sklerose, über die eine größere Reihe von meist übereinstimmenden Angaben vorliegen (*de Crinis* und *Frank*, *Eskuchen*, *Moore*, *Stern* und *Poensgen* u. a.). Unter unserem eigenen Material befinden sich ebenfalls 3 Fälle von multipler Sklerose, die einmal bei 80^{IV-V}, die beiden anderen bei 160^{V}, also ziemlich stark ausflockten. — Bei Tumoren des Zentralnervensystems ist ebenfalls öfter positive G.-R. beschrieben worden. Die häufigsten diesbezüglichen Befunde bringt *Weigeldt*, der unter 9 Fällen von Tumor cerebri 7 mal positive G.-R. und bei 8 Fällen von Tumoren und Caries mit Kompression des Rückenmarks durchweg und teilweise sehr starke Ausflockungen beobachtete, die mehrfach bis $^1/_{160}$—$^1/_{320}$ blauweiß und noch darüber hinaus reichten.

Sehr merkwürdig sind die Ausflockungen, die bei einem gewissen Prozentsatz von Epilepsiefällen (*Flesch*, *Oetiker*, *Stern* und *Poensgen*, *Weigeldt*) beobachtet wurden, oder bei Ischias, Pyelitis, Eklampsie,

Erkrankungen, bei denen wir im allgemeinen doch sonst keine positiven Liquorbefunde kennen. Hier fällt natürlich eine Deutung der positiven G.-R. schwer. Ähnlich geht es uns mit einigen unserer eigenen Kontrolluntersuchungen, bei denen wir zweifellose Ausflockungen feststellten. Wir fanden unter 10 Dermatosen (3 Ekzem, 2 Herpes zoster, 1 Erythem. exsudat. multif., 2 Hermatitis herpetiform., 1 Psoriasis, 1 Exanthem) einmal eine Ausflockung von 320^{III} bei einer Dermatitis herpetiformis. Von 2 Fällen sehr schwerer Tuberculosis cutis colliquativa flockte einer bei $40-160^{II}$ aus. Ebenso zeigten von 6 hochgradigen Lupus vulgaris-Fällen 3 deutliche Ausflockungen bei 160^{II} bzw. 80^{III}. Ein sehr ausgebreiteter später letal ausgehender Lupus erythematodes acutus des Gesichts und der Brust, der 2 mal lumbalpunktiert wurde, zeigte bei der ersten Punktion keinen Befund; erst bei der zweiten Punktion, die in schwer fieberhaftem Zustande des Patienten nach hinzugetretener Otitis media purulenta vorgenommen wurde, fand sich eine Ausflockung bei $80-160^{II}$. Es muß in diesem Falle mindestens mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß auch der otitische Prozeß als fernwirkende Ursache für die Ausflockung in Frage kommt, obwohl, wie die Sektion ergab, anscheinend keine Infektion der Meningen von der Otitis aus stattgefunden hatte. Es könnte aber auch der Lupus erythematodes, der, bevor er in das Stadium der akuten Exacerbation trat, schon monatelang bestanden hatte, die positive G.-R. veranlaßt haben, denn es scheint bei chronischen Dermatosen (siehe Dermatitis herpetiformis und Lupus vulgaris) nicht selten vorzukommen, daß die Meningen in einer uns noch nicht näher bekannten Form irritativ beteiligt sind. In unseren Fällen dieser Art waren zwar sonst alle anderen Reaktionen negativ, aber wir wissen, daß bei nichtluetischen Erkrankungen irritative Vorgänge an den Meningen sogar durch recht erhebliche Pleocytosebefunde sicher festgestellt sind. So zitiert *Stern* eine Beobachtung von *Markus* über eine Pleocytose von 1600 Zellen im Liquor bei einem Ulcus molle mit eingeschmolzenem Bubo. Hierher gehören auch die Feststellungen *Henkels*, der bei Gonorrhöe, Parotitis epidemica und verschiedenen anderen Infektionskrankheiten Lymphocytose im Liquor beobachtete. Es ist deshalb nicht weiter erstaunlich, wenn auch die G.-R., in der wir, ganz allgemein ausgedrückt, das feinste Reagens auf beginnende Reizungszustände sehen, denen irgendein Virus zugrunde liegt, gelegentlich auch bei anderen als luetischen Erkrankungen in den von der Lues her bekannten Ausflockungstypen angetroffen wird, wie sich das etwa auch bei der Encephalitis epidemica gezeigt hat, bei der *Stern* und *Poensgen* alle luetischen Ausflockungstypen, von der gewöhnlichen Lueszacke bis zur kompletten Paralysenkurve beobachtet haben. Dasselbe scheint auch für die zum Unterschied von den bisher besprochenen Erkrankungen erst in weit höheren Verdünnungszonen aus-

flockenden Liquores der Meningitis tuberculosa bzw. der akuten eitrigen Meningitiden zu gelten, die, soweit wir das — eigenes Beobachtungsmaterial steht uns für diesen Krankheitsbereich leider nicht zu Gebote — der Literatur *Stern* und *Poensgen*, *Mras* und *Brandt* u. a.) entnehmen, ebenfalls keinen spezifischen Kurvencharakter für sich allein in Anspruch nehmen können. — Man wird deshalb der Formulierung, die *Eicke* seiner Bewertung der G.-R. gibt, nur mit gewisser Einschränkung beipflichten können, wenn er nämlich sagt, die G.-R. gebe mit einem Schlage Auskunft 1. ob der Liquor normal ist, 2. ob er entzündlich syphilitisch, 3. ob er entzündlich *nicht* syphilitisch ist. Uns scheint nur der erste Punkt ohne weitere Diskussion annehmbar, während man bezüglich des zweiten und dritten unseres Erachtens mit Bestimmtheit nur sagen kann, daß die positive G.-R. einen pathologischen Vorgang im Zentralnervensystem anzeigt, daß man aber auch aus „luetischen" Kurvenformen nicht absolut sicher — außer wenn noch andere luetische Symptome vorliegen — darauf schließen soll, daß ein syphilitischer Prozeß vorliegt. Es mag aber immerhin möglich sein, daß vielleicht aus den ganz weit rechts in den höchsten Verdünnungen ausflockenden Kurven mit größerer Wahrscheinlichkeit ausgesagt werden kann, daß sie *nicht* syphilitischer Natur sind, da sie bei der Lues nicht angetroffen werden, soweit die bisherigen Erfahrungen reichen.

Obwohl es demnach ziemlich eindeutig feststehen dürfte, daß die G.-R. in keiner Weise eine für Lues spezifische Reaktion ist, so tut das doch ihrem hohen Werte für die Luesdiagnostik wenig Abbruch. Wir werden zwar im allgemeinen auf die G.-R. allein keine Nerven-Luesdiagnose aufbauen dürfen. Andererseits ist es aber von höchster Bedeutung, wenn wir bei Patienten, deren Syphilis wir aus klinischen Erscheinungen in der Gegenwart oder Vergangenheit sicher festgestellt haben, durch eine positive G.-R. (evtl. trotz Fehlens aller sonstigen pathologischen Liquorreaktionen) darüber unterrichtet werden, daß der Zustand des Zentralnervensystems nicht normal ist. Man braucht in der Bewertung der G.-R. nicht so weit zu gehen, wie z. B. *Weigeldt*, der in der positiven G.-R. immer einen strikten Beweis für einen am Zentralnervensystem sich abspielenden pathologisch-anatomischen Prozeß sieht, d. h. wohl einen solchen, der im Gewebe bereits pathologisch-anatomische Veränderungen hervorgerufen hat. Wir sind zwar auch überzeugt, daß beim Vorhandensein solcher die positive G.-R. niemals fehlt, halten aber umgekehrt die Annahme nicht für erforderlich, daß zu jeder positiven G.-R., besonders in schwächeren Ausflockungsgraden, auch pathologisch-anatomische Veränderungen notwendig hinzugehören. Das häufige rein passagere Vorkommen der G.-R. in den frühen Luesstadien, ferner das nicht gerade seltene Vorkommen der G.-R. bei Dermatosen, Infektionskrankheiten usw. nötigen unseres

Erachtens mindestens für die geringeren Ausflockungsgrade zu einer weniger schwerwiegenden Deutung der G.-R. In diesen Stadien wollen wir die G.-R. nur als Indikator dafür ansehen, daß der Zustand der Liquorkolloide unter der Einwirkung einer (gegebenenfalls syphilitischen) Noxe abgeändert ist, ein Phänomen, dem wir aber auch bei Fehlen sonstiger pathologischer Befunde, bei klinisch gesicherter Lues, höchste Aufmerksamkeit schenken müssen, weil höchst wichtige Beobachtungen darüber vorliegen, daß sich zu dem Goldsolbefund später noch andere positive Reaktionen bis zu einem komplett pathologischen luetischen Liquorbilde hinzugesellen können. *Kyrle* hat über derartige Beobachtungen berichtet, und wir können aus unserem eigenen Material ganz ähnliche Erfahrungen mitteilen, für die folgendes Beispiel erbracht werden möge.

Hulda E., 27 Jahre, aufgenommen 1. IX. 1920 mit mikropapulösem Exanthem. Polyscleradenitis, Blut-WaR. +, subjektiv und objektiv keine Nervenerscheinungen, Lumbalbefund: Lymphocytose: 25/3. Nonne-, Weichbrodt-, Braun-Husler-, Liqu.-WaR. —, G.-R. 80^{II}. Nur die G.-R. weist also einen deutlich pathologischen Befund auf. Pat. erhielt 4 mal je 0,3 Salv.-Natr. innerhalb 2 Tagen (nach *Scholtz*) und wird zur ambulanten Hg-Behandlung ihrem Hausarzt überwiesen. Der Weisung in 4 Wochen zur Fortsetzung der Salvarsanbehandlung wiederzukommen, leistet sie keine Folge, sondern erscheint erst nach $^1/_4$ Jahr wieder mit Klagen über Kopfschmerzen. Sofortige Lumbalpunktion ergibt folgenden Befund: Lympho. 1788/3, Nonne ++, Weichbrodt +, Braun-Husler +, Liquor WaR. 0,1 +, G.-R. $10—80^{VI}$, also eine sehr starke Ausflockung, die den Paralysentyp erreicht. Die klinisch neurologische Untersuchung ergab als einziges objektives Symtom „verschwommene Optici" = beginnende Neuritis (?).

Wenn wir annehmen, daß die G.-R. uns zunächst bei der Lues nur die Gegenwart des Virus im Zentralnervensystem bzw. seine abändernde Wirkung auf die Kolloide anzeigt, dann muß erwartet werden, daß bei wirksamer antisyphilitischer Behandlung mit der völligen Eliminierung des syphilitischen Virus aus dem Körper bzw. Zentralnervensystem auch eine vorher positive G.-R. wieder negativ wird. Dies ist nun in der Tat der Fall, wie sich aus vielen Fällen ersehen läßt, für die in folgendem nur ein Beispiel erbracht sei:

Dora L., wird aufgenommen mit Primäraffekt der Lippe, Scleradenitis cervicalis et inguinalis, makulopapulös. Exanthem, Angina specifica, Blut-WaR. +. Lumbalbefund: Lympho. 6/3, Nonne —, Hämolysin-R. —, Liquor-WaR. —, G.-R. 80^{III}. Also bei Fehlen aller sonstigen Veränderungen eine typische Lueszacke, wie sie bei frischer Sekundärlues sich als isoliertes Phänomen häufig findet, was wir als Symptom dafür anzusehen berechtigt sind, daß im Zentralnervensystem trotz negativer sonstiger Reaktionen keine normalen Verhältnisse mehr bestehen. — Pat. macht im Laufe eines Jahres eine sehr intensive kombinierte Behandlung durch, bestehend aus zwei vollständigen Hg-Salvarsankuren. $1^1/_4$ Jahr nach der Infektion wegen Heiratsabsicht erneute Lumbalpunktion: Lympho. 0, Nonne —, Weichbrodt —, Braun-Husler —, Liquor-WaR. bis 0,75 —, Goldsolkurve völlig negativ. Seroreaktion im Blut schon seit $^3/_4$ Jahren dauernd negativ. Wir tragen kein Bedenken, anzunehmen, daß die Patientin von ihrer Lues befreit und auch



das Zentralnervensystem völlig in Ordnung ist. Solche vollständige Rückkehr der Goldsolkurve zur Norm sahen wir sehr häufig.

Demgegenüber gibt es Fälle, bei denen die Goldsolkurve trotz intensiver antisyphilitischer Behandlung keinerlei Neigung zur Rückbildung zeigt, sondern manchmal sogar an Intensität der Ausflockung zunimmt. Hier kann man der Annahme nicht aus dem Wege gehen, daß die Eliminierung des luetischen Virus durch die Therapie nicht vollständig gelungen ist, daß die Krankheitsursache also noch fortbesteht und ganz allmählich latent weiterwirkt. Es wäre von höchstem Wert, in diesem Stadium durch den Tierversuch den Nachweis zu erbringen, ob noch Spirochäten im Liquor vorhanden sind. Aber wenn auch dieser Nachweis noch nicht erbracht ist, so werden wir auf Grund klinischer Erfahrungen gut daran tun, eine derartige persistierende G.-R. immer, auch bei negativem sonstigen klinischen Liquorbefund, als ein höchst beachtliches Warnungssignal dafür anzusehen, daß die Lues im Zentralnervensystem ,,wohl schläft, aber nicht gestorben ist". Denn hier lehren uns ja zahlreiche Erfahrungen, daß das Negativsein der *Nonne*schen vier Reaktionen durchaus keine Heilung garantiert, und hier wird uns vielleicht in Zukunft die positiv bleibende G.-R. davor bewahren, uns vorzeitig dem täuschenden Glauben an das Erloschensein des syphilitischen Prozesses hinzugeben. Dies könnte etwa für nachstehend mitgeteilten Fall zutreffen, in dem wir gerade mit Rücksicht auf die hartnäckig persistierende G.-R. uns der Annahme einer Ausheilung der Lues gegenüber sehr reserviert verhalten möchten.

Bruno S., mit Sklerophimose und Ulcus durum am Penisschaft aufgenommen, außerdem Polyscleradenitis und makulopapulöses Exanthem. Blut-Wa.R. +, Lumbalbefund: Lympho. 0, Nonne —, Hämolysin-R. —, Liquor-WaR. bis 0,75 —, G.-R. 80^{III-IV}, also bei Fehlen aller sonstigen Liquorbefunde typische Lueszacke. In den nächsten $^3/_4$ Jahren erfolgt gründliche Behandlung mit zwei kombinierten Kuren (insgesamt 24 Injektionen von je 0,3 Altsalvarsan und etwa ebensoviel Hg-Injektionen). Blut-WaR. und S.-G.R. schon seit der 8. Salvarsaninjektion negativ und von da an seit 8 Monaten dauernd negativ geblieben. Lumbalbefund nach Beendigung der Behandlung: Lympho. 3/3, Nonne —, Weichbrodt —, Braun-Husler —, Liquor-WaR. bis 0,75 —, G.-R. 80^{IV}, also gegenüber dem ersten Befund vor $^3/_4$ Jahren trotz der Behandlung absolut unveränderte Goldsolausflockung, die eher noch etwas stärker geworden ist. Hier wird unseres Erachtens eine ganz besondere Vorsicht in der Beurteilung am Platze sein, ob der Patient wirklich als von der Lues geheilt anzusehen ist, was man nach dem sonst in jeder Richtung negativ gewordenen und $^3/_4$ Jahr kontrollierten Befund *ohne* die Goldsolkurve mit größter Wahrscheinlichkeit angenommen hätte.

Solche Patienten müssen u. E. unbedingt im Auge behalten und weiterhin in ihrem Liquorbefund kontrolliert werden, weil hier vielleicht die weitere Beobachtung wird Klarheit schaffen können, ob das etwaige spätere Aufflackern luetischer Prozesse im Zentralnerven-

system sich auf derartige Latenzzustände zurückführen läßt, in denen nichts als die positiv gebliebene G.-R. das Fortwirken des luetischen Virus anzeigt. Das würde der G.-R. natürlich eine ganz besonders erhöhte Bedeutung verleihen. Unter diesem Gesichtspunkt verdient eine Angabe von *Eicke* besonders hervorgehoben zu werden, der ausdrücklich betont, daß auch schwach positive Resultate bei der G.-R. durchaus Beachtung verdienen, und als Beispiel einen Fall anführt, der lediglich eine schwach positive Goldausflockung zeigte; unbehandelt zeigte der Patient 3 Monate später paralytische Störungen.

Es scheint, daß *Kyrle* im großen ganzen auf dem richtigen Wege ist, wenn er die Lues in zwei Gruppen einteilt, eine, bei der alle Reaktionen einschließlich der G.-R. auf die Behandlung hin prompt zurückgehen, hierher gehören die Veränderungen in den Anfangsstadien der Lues; zur anderen Gruppe rechnen die älteren Fälle, wo trotz teilweisen oder völligen Schwindens der andern Reaktionen die G.-R. unbeeinflußt bleibt, und bei diesen zeigt sich dann häufig, daß später komplette Liquorbefunde sich einstellen. Solchen Patienten hätte man *ohne* die G.-R. die beste Prognose gestellt, da ja sonst der Befund in jeder Hinsicht negativ war. *Kyrle* faßt seine Erfahrungen dahin zusammen, daß das Bestehenbleiben hochpositiver Goldsolreaktionen prognostisch durchaus nicht gleichgültig ist, da es uns sagt, daß die Liquorinfektion noch nicht endgültig zum Abschluß gekommen ist, daß Excerbationen eintreten können und Patienten dieser Art besonders gefährdet sind.

Daß die völlige Rückbildung der Goldsolkurve unter der Therapie auch dann zu erreichen ist, wenn der Liquor noch in anderen Reaktionen positiv war, wenn also schon zweifellos meningitische Prozesse eingetreten waren, lehren Krankengeschichten wie die folgende.

Johann L., Scleradenitis universalis, papulosquamöses Exanthem. Blut-WaR. +, Lumbalbefund: Lympho. 123/3, Nonne —, Hämolysin-R. — Liquor WaR. bis 0,75 —, G.-R. 80 — 160^{IV}. Nach Beendigung einer intensiven kombinierten Kur erneute Lumbalpunktion: Lympho. 15/3, Nonne —, Liquor WaR. —, G. R. 40 I, also nur minimale Ausflockung in der ersten Farbstufe, wie sie auch normalerweise manchmal vorkommt und als negativ gelten muß.

Freilich muß zugegeben werden, daß eine derart prompte Rückbildung nur in einem Teil der Fälle erfolgt, und daß bei dem anderen Teil die G.-R. der Therapie gegenüber sich sehr resistent verhält und ihr viel langsamer weicht, als die übrigen evtl. positiv gewesenen Reaktionen. Die Kurven werden hier unter der Behandlung zunächst nur mehr oder minder abgeschwächt, indem sie etwa von 80^{V} auf 80^{III} zurückgehen, also in der Intensität des Farbumschlags schwächer werden, aber nicht zur Norm zurückzubringen sind. Solche Fälle erwähnt auch *Kyrle*, *Eicke*, *Flesch*, *Eskuchen* und andere Autoren, die auch auf



die große Resistenz der G.-R. gegenüber der Therapie verweisen. Wodurch sich dieses hartnäckige Bestehenbleiben auch nach recht durchgreifender und klinisch anscheinend erfolgreicher antisyphilitischer Therapie erklärt, ist vorläufig schwer zu sagen. Die Tatsache des Persistierens der G.-R. ist indessen in Anbetracht der früher erörterten Möglichkeit, daß sie vielleicht durch unvollständige Eliminierung des Virus bedingt sein könnte, von so großer Wichtigkeit, daß Patienten mit diesem Phänomen über größere Zeiträume sorgfältigst weiter beobachtet werden müßten. Unser Material ist leider nicht groß genug, um mit genügender Sicherheit daraus zu entnehmen, welche besonderen Erscheinungsformen der Lues — von den meta-luetischen Erkrankungen abgesehen — sich in besonders auffallendem Maße an der Persistenz der G.-R. beteiligen; wir behalten uns vor, bei späterer Gelegenheit auf diese Frage zurückzukommen.

Daß selbst die extremsten Ausflockungsgrade, wie wir sie regelmäßig bei der Paralyse, aber auch sonst ziemlich häufig bei frischer Meningolues des Sekundärstadiums und in 50% der Fälle mit ausgesprochener Lues cerebrospinalis sehen, sich durchaus durch die Therapie beeinflußbar erweisen, dafür haben wir zahlreiche Beispiele erlebt. So sahen wir in günstigen Fällen Paralysenkurven bei Lues cerebrospinalis unter der Therapie relativ rasch bis zur Norm zurückgehen, während in unseren Fällen von klinisch ausgebildeter Paralyse, die kompletten Goldsolkurven von dem Typ $10-320^{VI}$ sich nicht im geringsten veränderten, obwohl nach den umfangreichen Erfahrungen von *Stern* und *Poensgen* auch bei der Paralyse eine Abschwächung der Ausflockung durch intensive extra- wie endolumbale Behandlung erzielbar ist. Für die Möglichkeit des völligen Verschwindens der Paralysenkurve beim Meningorezidiv diene folgender Fall als Beispiel.

Frau N., hat vor 1 Jahr abortiert, vor einem halbe Jahre eine kombinierte Kur durchgemacht. Leidet in letzter Zeit an schweren Kopfschmerzen; zur Zeit der Aufnahme in die Klinik besteht Brechreiz, Nackenschmerzen, heftigster Kopfschmerz, sofortige Lumbalpunktion ergibt: Lympho. 1312/3, Nonne ++, Hämolysin-R. +, Liquor-WaR. 0,1 +, G.-R. $10-640^{VI}$, Blut-WaR. zweifelhaft. Erhält sofort eine Serie von 4 Altsalvarsaninjektionen von je 0,2 g (nach der Vorschrift von *Scholtz* innerhalb 2 Tagen gegeben). Wegen der Intensität des Krankheitsprozesses wird bereits nach einer Woche wiederum eine Serie von 4 Salvarsaninjektionen in gleicher Weise verabreicht. Eine Woche später erneute Lumbalpunktion ergibt: Lympho. 238/3, Nonne +, Hämolysin-R. + (abgeschwächt), Liquor-WaR. erst von 0,3 an +, G.-R. $40-160^{II}$, also ganz bedeutend abgeschwächt. Klinisch beschwerdefrei. Blut-WaR. —, S.-G.-R. —. Die Patientin erhält in den nächsten 2 Monaten in 4 wöchentlichem Abstand nochmals weitere zwei Serien von je 4 Salvarsaninjektionen. Ausreichende Hg-Applikation muß wegen der schweren Stomatitis unterbleiben. Die nach den 2 Monaten vorgenommene Liquorkontrolle ergibt: Lympho. 34/3, Nonne —, Hämolysin-R. —, Liquor-WaR. bis 0,75 —, G.-R. normal.



Ein ähnliches Verhalten zeigen die meisten derartigen Kurven bei schwer pathologischem Liquor mit Ausnahme der Paralyse. Immer beobachtet man dabei fast dieselben Erscheinungen bezüglich der Art des Rückganges der Paralysenkurven, daß dieselben nämlich bei eintretender Besserung des Befundes zunächst nicht mehr in so breiter Zone ausflocken, etwa von $10-320^{VI}$ auf $10-80^{V}$, dann allmählich auch in der Intensität des Farbumschlages bis etwa 80^{IV} sich abschwächen, d. h. nur noch in einem einzigen Röhrchen ein Ausflockungsmaximum, also eine richtige Lueszacke zeigen. Genau denselben Vorgang kann man bei Verschlechterung des Befundes in umgekehrter Richtung beobachten, wenn vorher etwa nur eine Lueszacke bestand und der Prozeß entweder wegen Vernachlässigung der Behandlung oder aus einem anderen unkontrollierbaren Anlaß sich verschlechtert, daß dann die Ausflockung sich in der Weise verstärkt, daß erst die Zacke tiefer (bis zu weiß) herabsteigt, daß in weiterer Folge dann eine Verbreiterung des Ausflockungsmaximums über mehrere Röhrchen eintritt, bis schließlich eine komplette Paralysenkurve resultiert. Wir sahen ein derartiges Beispiel bei einer Lues latens, deren Goldsolkurve folgende Entwicklungsstadien durchmachte: Bei der ersten Lumbalpunktion G.-R. 80^{IV}, daneben schwach positive andere Liquorreaktionen; zweite Lumbalpunktion: G.-R. $40-160^{VI}$, zugleich übrige Reaktionen stärker positiv geworden; dritte Lumbalpunktion: G.-R. $10-320^{VI}$, daneben noch weitere Verschlechterung der übrigen Reaktionen.

Durch solche Beobachtungen dürfte erwiesen sein, daß die verschiedenen Kurventypen nicht Ausdrücke für verschiedene, voneinander abgrenzbare Krankheitsvorgänge am Zentralnervensystem sind, sondern daß sie offenbar nur einen Gradmesser für die Intensität des sich abspielenden syphilitischen Prozesses darstellen, ohne erkennbare Beziehung darauf, ob und was für pathologisch-anatomische Veränderungen mit der betr. Krankheitsphase verbunden sind. Einen Beleg dafür sehen wir auch darin, daß es völlig die gleichen Kurven geben kann bei einem höchst akut aufgetretenen Neurorezidiv und einer in langsamster Entwicklung sich herausbildenden Paralyse, zwei Prozesse, die sich pathologisch-anatomisch doch sicher mindestens insoweit unterscheiden, als der eine ein passagerer, akut entzündlicher, völlig rückbildungsfähiger Vorgang ist, der keine bleibenden Gewebsveränderungen zu setzen braucht, soweit man das aus dem wieder völligen Negativwerden aller Reaktionen, einschließlich der G.-R., schließen kann; während es sich bei der Paralyse um einen mit schweren Parenchymveränderungen einhergehenden chronisch verlaufenden, so gut wie niemals reparablen Prozeß handelt. Man muß also den Autoren völlig beipflichten, die besondere pathognomonische Kurventypen für



die verschiedenen Phasen der Nervenlues einschließlich der Tabes und Paralyse nicht anerkennen, dieselben gibt es auch nach unseren Erfahrungen nicht.

In differentialdiagnostischer Hinsicht hat also die G.-R. auf dem Gebiete der Nervenlues ganz offenbar nicht die anfangs in sie gesetzten Erwartungen erfüllt. Ebensowenig kann aber noch ein Zweifel daran bestehen, daß trotzdem die G.-R. ungemein viel für die Erkennung luetischer Prozesse im Zentralnervensystem leistet und alle anderen Reaktionen an Empfindlichkeit weit übertrifft. Der Klärung bedürftig sind allerdings — ganz abgesehen von unserer Unkenntnis des Wesens der G.-R. — noch manche Fragen bezüglich des Verhaltens der G.-R. im Krankheitsablauf der Syphilis sowie bezüglich der Stellung, die der Therapeut gegenüber der G.-R. einzunehmen hat. Wie soll man z. B. auf die Dauer eine hartnäckig positive isolierte G.-R. bewerten, deren Träger ausreichend behandelt und längere Zeiträume hindurch als klinisch völlig gesund befunden ist? Soll man wirklich in ihr immer ein Signum mali ominis dafür sehen, daß das Damoklesschwert eines jederzeit möglichen neuen Krankheitsausbruches im Zentralnervensystem über dem Patienten schwebt, und soll man dementsprechend die antisyphilitische Behandlung fortsetzen? Eine sichere Antwort läßt sich bei der kurzen Beobachtungsspanne vorläufig nicht geben. Es muß hier besonders darauf hingewiesen werden, daß hartnäckig persistierende Goldsolkurven nach unserer Beobachtung vorwiegend den älteren Luesstadien angehören, bei denen *Kyrle* bei Beobachtung während längerer Zeiträume ein „Sichgleichbleiben" geringfügiger pathologischer Liquorbefunde ohne Tendenz zur Verschlechterung bzw. Progredienz festgestellt zu haben glaubt. *Dreyfus* teilt auf Grund seiner reichen Erfahrungen die günstige prognostische Auffassung, die solche leichten Befunde seitens *Kyrles* erfahren, jedoch nicht, sondern vertritt die Anschauung, daß auch leichtere Veränderungen, zu denen wir die persistierende G.-R. rechnen möchten, später immer noch in schwerere übergehen können — eine Ansicht, die in den mit der G.-R. gelegentlich gemachten Erfahrungen (Komplettierung anfangs isolierter G.-R. zu späterem vollpathologischen Liquorbefund) eine neue Stütze finden würde. Selbst wenn man nicht auf dem skeptischen Standpunkt von *Dreyfus* steht, sondern mehr der günstigeren Auffassung *Kyrles* zuneigt, wird es unseres Erachtens unbedingt eine ärztliche Pflicht und ein notwendiges wissenschaftliches Erfordernis sein, Patienten mit kürzer oder länger zurückliegender Lues dauernd unter Liquorkontrolle zu halten, bei denen sich eine eindeutige positive G.-R., worunter wir eine Ausflockung von mindestens Farbstufe II an verstehen, als dauerndes Phänomen herausgestellt hat. Dazu gehören Fälle wie der nachstehende:



Eduard M., 1898 angeblich Primäraffekt im Sulcus coronarius. 1901 Exanthem, Schmierkur, 1902 Angina specifica, Schmierkur, 1907 circinäres Syphilid auf dem Fuß, Papeln am Scrotum, Condylomata lata. 1913 Blut-WaR. +, wegen Kopfschmerzen Lumbalpunktion, Befund: Lympho. 409/3, Nonne + +, Liquor-WaR. —; darauf kombinierte Kur. 1914 Blut-WaR. bei viermaliger Untersuchung dauernd —, erneute Lumbalpunktion ergibt: Lympho. —, Nonne —, Liquor-WaR. von 0,6 ab +. Läßt sich nicht weiter behandeln. 1915 wegen „dumpfen Kopf" erneute Lumbalpunktion mit völlig negativem Befund außer Liquor-WaR. bei 0,75 kleine Kuppe. Bleibt unbehandelt. 1918 Lumbalpunktion: Befund völlig negativ. 18. VI. 1920 Blut-WaR. —, Pat. fühlt sich „nervös". Genaue klinische Untersuchung (Nervenklinik) ergibt folgenden Befund: linker Babinsky angedeutet +, leichte Schwäche der linken Facialis, Sprachstörung, wahrscheinlich beginnende Paralyse. Zwecks Ausschluß atherosklerotischer Ursache genaue interne Untersuchung (Medizinische Klinik). Ergebnis: Kein Anhalt für Arteriosklerose. Danach neue Lumbalpunktion: Lympho. 6/3, Nonne —, Hämolysin-R. —, Liquor-WaR. bis 0,75 —, G.-R. 40—80 III. Drei Wochen später provokatorische Injektion von 0,3 Altsalvarsan, danach WaR. +. 13. VII. 1920. erneute Lumbalpunktion: Lympho. 8/3, Nonne —, Hämolysin-R. —, Liquor-WaR. bis 0,75—, G.-R. 40—80 IV.

In diesem offenbar völlig unzureichend behandelten Falle, der klinisch im Laufe der letzten Jahre verschiedene Verdachtsmomente für das latente Fortbestehen eines cerebralen Prozesses darbot, der ja im Jahre 1913 durch den Liquorbefund objektiv erwiesen war, liegt also jetzt kein anderes Anzeichen einer Erkrankung des Zentralnervensystems im Liquor vor als die zweimal in 4wöchentlichem Abstand hintereinander fast in gleicher Weise positiv befundene G.-R. In solchen Fällen ist es vielleicht gerechtfertigt, die G.-R. als ausreichenden Grund zur Einleitung einer energischen antiluetischen Behandlung anzusehen, wie das auch *Eicke* in 2 Fällen getan hat, der einmal eine Neuritis optica gänzlich unklarer Ätiologie und ohne Anhaltspunkt für Lues lediglich durch die G.-R. als luetisch erkannte und ein anderes Mal eine Polyneuritis, die für eine Arsen-Neuritis gehalten wurde, wegen des typischen Ausfalls der G.-R. als syphilitisch ansprach und beide Male mit der sofort einsetzenden antiluetischen Behandlung den besten Erfolg hatte. — Es liegt uns indessen, da unsere Erfahrungen hierüber noch notwendig der Erweiterung bedürfen, zunächst noch fern, jetzt schon Richtlinien des therapeutischen Handelns auf Grund des Ausfalls der G.-R. aufzustellen, und es muß vorläufig, bis ein zur Klärung des Problems ausreichendes Beobachtungsmaterial vorliegt, noch dem Ermessen des einzelnen Untersuchers überlassen bleiben, inwieweit er die G.-R. als Indikationen für therapeutische Maßnahmen ansehen will.

Wenn wir zum Schluß uns die Frage vorlegen, ob man früher liquorpositive Fälle, bei denen durch die Behandlung ein Rückgang aller Reaktionen einschließlich der G.-R. zur Norm erzielt worden ist, mit größerer Sicherheit als „geheilt" ansprechen kann, als das vorher auf Grund des Schwindens der *Nonne*schen vier Reaktionen möglich

war, die ja vielfach ein sehr unzuverlässiges Prognostikum darstellten, so glaube ich, daß man in Anbetracht der sehr viel größeren Feinheit der G.-R. diese Frage wohl bejahen kann. Wenn wir die positive G.-R. bei der Lues als einen Indicator für dem Wesen nach vorläufig unbekannte Veränderungen an den Kolloiden des Liquors, die unter dem Einflusse des syphilitischen Virus stattfinden, auffassen, und im Laufe der Behandlung einen Rückgang der G.-R. bis zur Norm sich vollziehen sehen, so kann man annehmen, daß mit dem Normalverhalten des Liquors hinsichtlich der G.-R. die Beseitigung des Virus, die „Heilung" erreicht ist. Mit Rücksicht auf die ungeheure Variabilität biologischer Verhältnisse soll aber auch diese Anschauung nur im allgemeinen ausgesprochen sein; denn es wird zweifellos Fälle genug geben, wo infolge besonderer Umstände ein noch fortbestehender, evtl. herdförmiger oder abgekapselter syphilitischer Prozeß neben den anderen negativen Reaktionen auch eine negative G.-R. aufweist, die uns fälschlich das Erloschensein der Krankheit annehmen läßt. Wir selbst haben allerdings einen derartigen Fall noch nicht beobachtet und bisher keine Veranlassung gehabt, die günstige prognostische Bedeutung einer unter der Behandlung negativ gewordenen und später negativ gebliebenen G.-R. in Zweifel zu ziehen.

Aus den vorstehenden Ausführungen dürfte sich ergeben, daß die G.-R. in die vorderste Reihe der Untersuchungsmethoden des Liquors bei luetischen Erkrankungen gehört, und daß ihre Anwendung in viel größerem Ausmaße, als bisher geschehen ist, ein dringendes wissenschaftliches und praktisches Erfordernis darstellt. Inwieweit andere Kolloidreaktionen berufen sein werden, der G.-R. den Rang streitig zu machen, das müssen erst weitere Erfahrungen ergeben. Aber unseres Erachtens wird dafür die jetzt bereits viel angewandte Mastixreaktion, auch in der Modifikation von *Jakobsthal* und *Kafka*, nicht in Frage kommen, weil bei ihr die Möglichkeit zum Arbeiten mit einem möglichst gleichbleibenden Kolloid noch viel geringer ist als bei der G.-R., eine Erfahrung, die sich uns im Laufe längerer Zeit parallel nebeneinander ausgeführter G.-R. und Mastixreaktion überzeugend aufgedrängt hat. Auch *Eskuchen* hält die Mastixreaktion in ihrer jetzigen Gestalt für keine der G.-R. ebenbürtige Reaktion. Auch die von *Stern* angegebene Kollargolreaktion kann wegen ihrer geringeren Reaktionsbreite, die offenbar an das Vorhandensein recht hochgradiger Krankheitsprozesse im Zentralnervensystem gebunden ist, da sie in den frühen Sekundärstadien fast immer versagt, während sie sich regelmäßig eigentlich nur bei der Paralyse findet, vorläufig nicht mit der G.-R. in Wettbewerb treten. Für die von *Ellinger* neuerdings angegebene Form der Kollargolreaktion im Liquor scheint, soweit sich das an Hand des vom Autor beigebrachten Materials übersehen läßt,



der Fall vorzuliegen, daß sie an Empfindlichkeit nur etwa dasselbe leistet, wie die WaR., die bekanntlich an Feinheit hinter der G.-R. weit zurücksteht. So behauptet bisher also wohl die Goldsolreaktion von *C. Lange* unbestritten das Feld unter den Kolloidreaktionen des Liquors*).

Literatur.

[1]) *Brandt* und *Mras*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **134**. 1921. — [2]) *Brandt* und *Mras*, Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 42. — [3]) *Breuer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 43. — [4]) *Dreyfus*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 48. — [5]) *Delbanco* und *Jacob*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **129**. — [6]) *Ellinger*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 34. — [7]) *Eskuchen*, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 14. — [8]) *Frühwald*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **129**. — [9]) *Königstein* und *Spiegel*, Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 24. — [10]) *Kyrle*, *Brandt* und *Mras*, Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 34. — [11]) *Mayr*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **134**. — [12]) *Nast*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**. — [13]) *Oetiker*, Dissertation, Basel 1916. — [14]) *Reitstötter*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. **30**, Heft 5/6. — [15]) *Schade*, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin 1921. — [16]) *Schäber*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **134**. — [17]) *The Svedberg*, Die Methoden zur Herstellung kolloidaler Lösungen anorganischer Stoffe. 1909. — [18]) *Wohlwill*, Dermatol. Wochenschr. 1918, Nr. 67. — [19]) *Wohlwill*, Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. **59**, Heft 2/3. — [20]) *Weigeldt*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **67**. 1921. — [21]) *Zsigmondy*, Kolloidchemie, 1. Auflage. — [22]) *Zsigmondy*, Zeitschr. f. physikal. Chem. **56**. 1906. — Die übrige benutzte Literatur findet sich in der Arbeit von *Weigeldt* Nr. 20 angegeben.

*) Abgeschlossen 14. Dezember 1921.



Über eine bisher nicht beschriebene Naevusform (pflastersteinförmiger Bindegewebsnaevus).

Von

Privatdozent Dr. **B. Lipschütz.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. November 1921.)

Auf Grund von zwei Krankenbeobachtungen, die ich kurz nacheinander in den letzten Jahren zu machen Gelegenheit hatte, möchte ich hier die Schilderung einer klinisch bemerkenswerten, bisher, wie es scheint, noch nicht beschriebenen Hautveränderung geben. An diese Fälle reihe ich weitere zwei hierher gehörige Befunde an, die ich vor etwa einem Jahrzehnt erhoben hatte, ohne damals, bei der Seltenheit ihres Vorkommens, die genaue Art der krankhaften Hautveränderung genauer verfolgt zu haben.

In allen meinen Beobachtungen handelt es sich um Nebenbefunde bei Kranken, die wegen verschiedenartiger Affektionen das Krankenhaus aufgesucht hatten.

Der erste[1]) eingehend untersuchte Fall betrifft ein 18 jähriges, an akuter Gonorrhöe leidendes Mädchen, bei dem folgender Befund erhoben wurde:

An der Haut der vorderen Thoraxfläche findet sich eine Veränderung, die ungefähr folgende Grenzen zeigt: Nach oben, vom Jugulum entlang des rechten Schlüsselbeines bis ungefähr zur Hälfte desselben reichend, nach innen um ein geringes die Mittellinie überschreitend, nach außen bis etwa 1 Querfinger innerhalb der Mamillarlinie und nach unten von einer etwa 3 Querfinger oberhalb der Brustwarze quer verlaufenden Linie begrenzt. In dieser durch die angegebenen Linien begrenzten Hautgegend findet man einen über handtellergroßen Herd, der aus ungemein zahlreichen in das Hautrelief eingelagerten Knötchen besteht, welche folgende Merkmale besitzen: sie springen nur mäßig über das Hautniveau vor, werden jedoch von dem tastenden Finger deutlich wahrgenommen; sie besitzen einen grauweißen, mattglänzenden Farbenton und zeigen rundliche oder ausgesprochen polygonale Begrenzung. An der Oberfläche erscheinen sie entweder wie schräg abgeschliffen oder sie springen kuppelförmig vor und sind oft in ihrer Mitte von einem Porus durchbrochen. Ihre Größe schwankt von $1—1^1/_2$ bis höchstens 2 mm im Durchmesser. Die Konsistenz ist mäßig derb. Ein besonders charakteristisches Merkmal dieser Hautveränderung besteht nun darin, daß die in die Haut eingelagerten knötchenförmigen Efflorescenzen derart dicht nebeneinander liegen, daß sie im allgemeinen fast aneinander stoßen, wobei sie sich

[1]) Der Fall wurde von mir am 7. III. 1918 in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft vorgestellt.



gegenseitig gewissermaßen abflachen, miteinander aber nicht verschmelzen. Es entsteht hierdurch ein zierliches Mosaikbild.

Bei genauerem Zusehen unterscheidet man einen Hauptherd, der Handbreit nach innen und oben von der Mamilla gelegen ist und sich nach außen allmählich in das Relief der normalen Haut verliert. Sehr deutlich treten einige mit dem Hauptherd durch Zwischenzüge von Knötchen zusammenhängende Anteile hervor, die namentlich entlang des Schlüsselbeines und am Jugulum zu sehen sind und des weiteren sich über dem Brustbein, fast bis zum linken Rand desselben inselförmig vorschieben. In diesen Herden sind die oben erwähnten Merkmale der Hautveränderung besonders deutlich zu verfolgen. Andere Anteile erscheinen infolge einer über sie hinwegziehenden Pityriasis versicolor zum Teil verdeckt (Abb. 1).

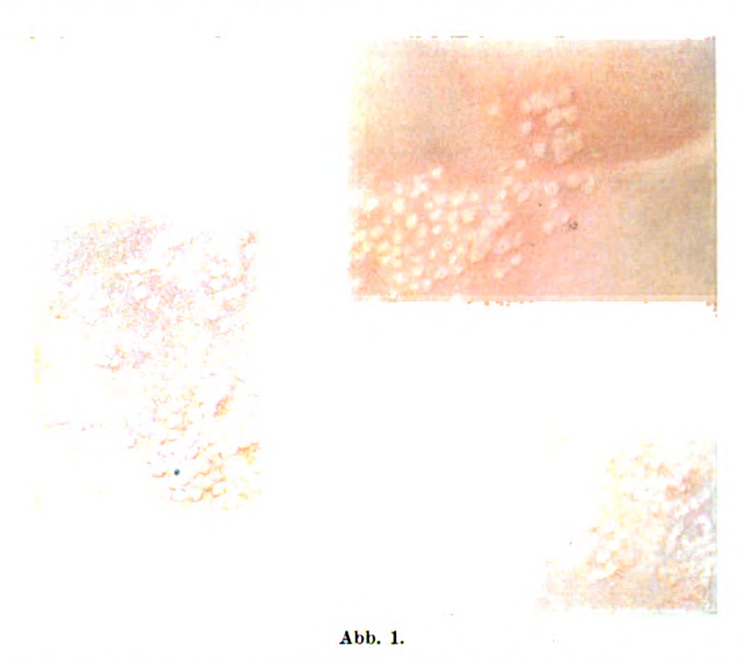


Abb. 1.

Es besteht weder Jucken, noch Kratzen, keinerlei Zeichen von Entzündung oder Pigmentierung.

Die Pat. gibt mit Sicherheit an, die Hautveränderung schon als Kind beobachtet zu haben.

Über die Hautbeschaffenheit der Kranken wurden folgende Bemerkungen notiert: Mäßige Ichthyosis mit Keratosis follicularis, namentlich der Haut des Abdomens. Stärkere Flaumhaarbildung und mäßige Hypertrichosis der Haut der Unterschenkel. Im Gesicht Seborrhöe, Acne und Comedones. Desgleichen mäßige Acnebildung der Rückenhaut. — Geringgradige Struma parenchymatosa.

Den zweiten Fall beobachtete ich bei einer 23 Jahre alten Frau, die wegen latenter Lues durch längere Zeit in Spitalbehandlung stand.

Blasse, wohlgepflegte Haut. In der Gegend der Deltoideusportion des rechten Musculus pectoralis findet man eine Hautveränderung, die der Quere nach im horizontalen Durchmesser etwa die Länge eines Fingers und der Länge nach etwa 5 cm beträgt. Sie ist unscharf begrenzt und besteht aus einem Hauptherd, mit dem zahlreiche kleinere, inselförmig losgelöste Herde, fast überall zusammenhängen; ferner strahlt vom Hauptherd in Form einer schmalen Linie oder nach




Art einer strichförmigen Hautveränderung in der Höhe des Halses des Humeruskopfes ein weiterer Herd aus.

Die erwähnte Hautveränderung setzt sich aus zahlreichen, in das Hautrelief eingelagerten, 1—2 mal stecknadelkopfgroßen Knötchen zusammen, die folgende Merkmale aufweisen: sie sind über das Hautniveau nur wenig eleviert, dem tastenden Finger dabei leicht wahrnehmbar, von rundlicher oder angedeutet polygonaler Begrenzung und von grauweißem, mattglänzendem Farbenton. Ihre Konsistenz ist mäßig derb. Spannt man die Haut seitlich an, so treten die Efflorescenzen besonders deutlich hervor; der überwiegenden Mehrzahl nach sitzen sie dicht nebeneinander, ohne aber miteinander zu verschmelzen. Durch die regelmäßige Anordnung wird ein eigenartiges Bild bedingt, das an das Relief eines aus regelmäßigen Pflastersteinen zusammengesetzten Trottoirs erinnert. In der Peripherie der Hautveränderung sind einzelne Efflorescenzen oder kleine Gruppen solcher vom Hautherd vollkommen losgelöst.

Die Affektion soll seit frühester Jugend bestehen und keinerlei subjektive Beschwerden verursachen.

Die in klinischer Hinsicht weitgehende Übereinstimmung der Hautaffektion in beiden hier geschilderten Fällen wurde auch durch die histologische Untersuchung bestätigt, worüber weiter unten berichtet werden soll.

Im Anschluß an die ausführlicher mitgeteilten Fälle erwähne ich noch kurz eine bereits 1911 bei einem an Impetigo leidenden siebenjährigen Knaben gemachte klinisch ganz ähnliche Beobachtung; der Herd liegt hier über dem oberen Anteil des Sternum, erstreckt sich nach links oben fast bis zum Schlüsselbein, weist streifenförmige Anordnung auf und ist unscharf begrenzt. Die Einzelefflorescenzen sind etwas kleiner als in den oben ausführlich geschilderten Fällen, ihre für den Prozeß besonders charakteristische mosaikartige Anordnung war jedoch auch bei diesem Fall mit Leichtigkeit wahrzunehmen.

Schließlich habe ich noch einen vierten Fall anzuführen, den ich ein einziges Mal bei einem in ambulatorischer Behandlung gestandenen Mann vor mehreren Jahren gesehen habe; der Hautprozeß war in zosterförmiger Anordnung, etwa 3 cm breit und 5 cm lang, unterhalb des linken Angulus scapulae lokalisiert. Hier zeichneten sich die Efflorescenzen sowohl durch auffallende Größe als auch durch ihren blendend weißen Farbenton aus. Über die Affektion konnte der Kranke nur die Angabe machen, daß sie seit vielen Jahren bestehe und ihn nicht belästige.

Histologisch wurden dieser Fall als auch der vorhergehende nicht untersucht.

Zusammenfassung. In den beschriebenen vier Beobachtungen handelt es sich um eine stets halbseitig lokalisierte, zum Teil ausgesprochen zosterförmige Anordnung aufweisende Hautveränderung, die seit frühester Jugend besteht, keinerlei Veränderungen im Laufe der Jahre erleidet und subjektive Beschwerden vollkommen vermissen läßt. Diese zweifellos Naevuscharakter besitzende Affektion bietet Interesse infolge ihrer eigenartigen klinischen Beschaffenheit. Die Herde sitzen über dem oberen Anteil des Brustbeines und reichen von hier auf der oberen vorderen Thoraxhälfte nach oben bis zum Schlüsselbein und nach außen etwa bis zur Mamillarlinie (Fall 1 und 3) oder sie sitzen in der Gegend der Schulterhöhe (Fall 2) oder unterhalb des Schulterblattes (Fall 4). Beim Sitz über dem Sternum können sie um ein geringes die Mittellinie überschreiten. Die Herde sind unscharf begrenzt und lösen sich peripher in kleinere Inseln auf, wodurch neben dem Haupt-



anteil des Hautprozesses noch kleinere, unregelmäßig begrenzte Nebenherde zu erkennen sind, die durch Zwischenzüge von Efflorescenzen mit ersterem mehr oder weniger zusammenhängen.

Die die Herde aufbauenden ungemein zahlreichen knötchenförmigen Efflorescenzen zeigen folgende Merkmale: sie sind rundlich oder ausgesprochen polygonal begrenzt und 1—2 mm groß (Fall 1, 2 und 3), können aber (Fall 4) diese Maße um das Doppelte übertreffen. Sie besitzen mäßig derbe Konsistenz und einen mattweißen bis auffallend schneeweißen Farbenton. Während die meisten der ins Hautrelief eingelagerten Efflorescenzen etwas über das Hautniveau vorspringen, sind die kleineren, die periphersten Anteile der Herde zusammentretenden Efflorescenzen sehr winzig und diskret angedeutet, werden jedoch vom tastenden Finger noch deutlich wahrgenommen. Ihre Oberfläche ist entweder flach oder kuppelförmig gestaltet.

Bemerkenswert erscheint nun die gegenseitige Anordnung der rundlichen oder polygonalen Knötchenefflorescenzen. Sie sind dicht nebeneinander im Hautrelief eingefügt, derart, daß sie fast aneinander stoßen und sich dabei gewissermaßen gegenseitig abflachen, miteinander aber nicht verschmelzen; es entsteht hierdurch ein für die Affektion sehr charakteristisches mosaikartiges Bild, das an das Oberflächenrelief eines aus regelmäßigen Pflastersteinen zusammengesetzten Bürgersteiges erinnert, und auch für das Erkennen der Affektion von Wichtigkeit ist.

Ist letztere zart ausgebildet, so empfiehlt es sich, zu Demonstrationszwecken die Haut durch seitlichen Zug stärker anzuspannen, um ein besseres Hervortreten des Hautreliefs zu bewirken. In einem Fall (Fall 2) habe ich noch ein weiteres für Demonstrationszwecke geeignetes Verfahren feststellen können. Nach Anwendung von Scharlachrotsalbe auf die in diesem Fall zwecks histologischer Untersuchung gesetzte Excisionswunde, ist es zu einer mäßigen Farbenimprägnation des zwischen den einzelnen Efflorescenzen gelegenen Gewebes gekommen, während die Efflorescenzen selbst fast ungefärbt blieben und daher durch Kontrastwirkung stärker hervortraten. Vielleicht läßt sich dieses Verfahren gelegentlich auch für andere dermatologische Demonstrationszwecke ähnlicher Art verwenden.

Die histologische, in 2 Fällen durchgeführte Untersuchung hat eine Reihe charakteristischer Merkmale für die beschriebene Hautveränderung ergeben.

Fall I. Zur histologischen Untersuchung wurde ein kleines Hautstück unter Chloräthylanästhesie excidiert, in Zenkerscher Lösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Die weitere Behandlung erfolgte nach den in der Histopathologie der Hautkrankheiten gebräuchlichen Methoden.

Die Durchmusterung der Schnitte zeigt das Epithel intakt. Das papilläre und subpapilläre Bindegewebe ist locker gefügt und weist spärliche Zellen vom





Typus fixer Bindegewebszellen auf. Es nimmt bei der Hämalaun-Eosinfärbung den sauren Farbstoff schwach an. Im Gegensatz dazu findet man in den mittleren und tieferen Coriumanteilen, in ziemlich scharf umschriebener Begrenzung die Bindegewebsbündel dichter gefügt, hypertrophisch; sie nehmen Eosinfarbe viel stärker an und erscheinen wie gequollen oder homogenisiert. Der Unterschied in der Färbeaffinität des normalen und kranken Bindegewebes tritt auch nach van Gieson und Mallory deutlich hervor. Entzündliche Gewebsveränderungen fehlen gänzlich. Die Färbung auf elastische Fasern ergibt normale Verhältnisse; Netze feinster Verzweigungen der elastischen Fasern lassen sich in den Papillen mühelos fast bis zur Epithelcoriumgrenze verfolgen. Lanugohärchen und Talgdrüsen usw. zeigen, soweit sie in den Schnitten getroffen wurden, nichts Abnormes (Abb. 2).

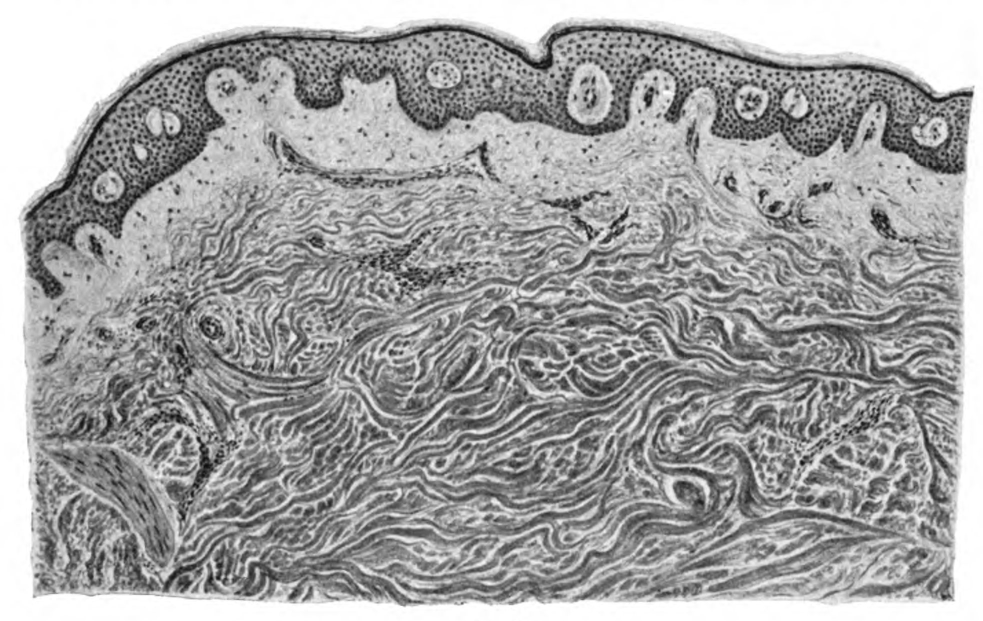


Abb. 2.

Beim zweiten Fall hat die histologische Untersuchung die gleichen Befunde, wie die beim vorhergehenden Fall geschilderten ergeben, so daß es sich erübrigen dürfte Einzelheiten anzuführen.

Der seit frühester Jugend bestehende, keinerlei Veränderungen im Laufe der Jahre aufweisende Hautprozeß, seine metamere Anordnung und das vollkommene Fehlen subjektiver Beschwerden sprechen, wie bereits erwähnt, für den Naevuscharakter der geschilderten Affektion. Dem entspricht auch das Ergebnis der histologischen Untersuchung, die entzündliche Gewebsveränderungen vollkommen vermissen läßt, vielmehr bloß eine deutliche Hypertrophie und Homogenisierung circumscripter Anteile des Bindegewebes aufweist und das Auftreten mäßig derber, knötchenförmiger Efflorescenzen erkennen läßt, die in regelmäßiger Anordnung und Ausbildung in das Hautrelief eingelagert sind.

Die Beurteilung des klinischen Bildes bietet keine Schwierigkeiten. Trotz gewisser, bei oberflächlicher Untersuchung sich ergebender Ähnlichkeiten etwa mit Efflorescenzen des Lichen albus (Zumbusch) oder der Neurodermitis alba (Kreibich), bestehen in dem vieljährigen Bestand (meist aus frühester Jugend), in der metameren Anordnung, in dem Fehlen von Jucken usw. wichtige differentialdiagnostische Merkmale, die die Entscheidung leicht werden treffen lassen. Auch mit der vor kurzem von Lewandowsky (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **31**) beschriebenen Hautveränderung, die zum Teil auch den gleichen Sitz in der Nähe der Mamilla wie einzelne meiner Fälle aufweist, ist das Krankheitsbild kaum zu verwechseln; histologisch finden sich übrigens ausgesprochene Unterschiede, indem in unseren Beobachtungen das elastische Gewebe normale Verhältnisse zeigt, während beim „Naevus elasticus regionis mammariae" Veränderungen der elastischen Fasern angetroffen werden (Lewandowsky). Auch sind beide Krankheitsbilder durch den abweichenden Farbenton gekennzeichnet und daher leicht zu trennen.

Die hier beschriebene, in der Literatur meines Wissens noch nicht erwähnte systematisierte Hautveränderung sprechen wir als eine verhältnismäßig selten zur Beobachtung gelangende Form eines Bindegewebsnaevus an, die durch die eigenartige Anordnung der sie aufbauenden, ein pflastersteinförmiges Mosaikbild bedingenden Efflorescenzen klinisches Interesse beansprucht. Man könnte daher von einem pflastersteinförmigen Bindegewebsnaevus sprechen.

Autorenverzeichnis.



Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig






Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MICHIGAN